

**Аутоиммунные
ревматические заболевания:
принципы диагностики и
лечения**

Витебск, 2019

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

АУТОИММУННЫЕ РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему
медицинскому, фармацевтическому образованию в качестве пособия для
студентов учреждений высшего образования, обучающихся по
специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

Витебск, 2019

УДК 616.32 (078)

ББК

В 94

Рецензенты:

- 1-я кафедра внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой - кандидат медицинских наук, доцент С.Е. Алексейчик);

- профессор кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор Кундер Е.В.

Выхристенко, Л.Р.

В 94 Аутоиммунные ревматические заболевания: принципы диагностики и лечения: пособие. / Л.Р. Выхристенко, Е.А. Дикарева, Е.В. Сидоренко, Н.А. Подолинская.

– Витебск: ВГМУ, 2019. – 139 с.

ISBN 978-985-466-934-2

В пособии представлены современные классификационные критерии аутоиммунных ревматических заболеваний, рассмотрены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, основанные на анализе клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, приводятся современные общепризнанные схемы лечения аутоиммунных ревматических заболеваний. Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, магистрантов, аспирантов, клинических ординаторов, врачей-интернов, а также для врачей-ревматологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей других специальностей.

УДК 616.32 (078)

ББК

© Выхристенко Л.Р., Дикарева Е.А., Сидоренко Е.В. Подолинская Н.А., 2019

© УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 2019

ISBN 978-985-466-934-2

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных сокращений	4
1. Классификация и иммунопатогенез аутоиммунных ревматических заболеваний	6
2. Иммунодиагностика аутоиммунных ревматических заболеваний	9
3. Ревматоидный артрит	17
4. Системная красная волчанка	45
5. Антифосфолипидный синдром	60
6. Системный склероз/ системная склеродермия	70
7. Дерматомиозит, полимиозит	79
8. Смешанное заболевание соединительной ткани	84
9. Синдром Шегрена	87
10. Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами	95
11. Контрольные тесты к разделам	111
12. Ответы на контрольные тесты	119
13. Ситуационные задачи	120
14. Ответы на ситуационные задачи	131
15. Литература	138

Список основных сокращений

АКЛ	- антитела к кардиолипину
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АМЦВ	- антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
АНА	- антинуклеарные антитела
АНФ	- антинуклеарный фактор
АНЦА	- антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АНЦА-СВ	- системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АРЗ	- аутоиммунные ревматические заболевания
АсАТ	- аспарагиновая аминотрансфераза
АФЛА	- антифосфолипидные антитела
АФС	- атифосфолипидный синдром
АЦА	- антицентромерные антитела
АЦБ	- антитела к цитруллинированным белкам
АЦЦП	- антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	- базисные противовоспалительные препараты
ВА	- волчаночный антикоагулянт
ГИБП	- генно-инженерные биологические препараты
ГКС	- глюкокортикостероиды
ГПА	- гранулематодный полиангиит
ДМ	- дерматомиозит
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС	- диагностическая специфичность
ДЧ	- диагностическая чувствительность
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИЛ	- интерлейкин
ИФА	- иммуноферментный анализ
КФК	- кретинфосфокиназа
ЛС	- лекарственное средство
НИФ	- непрямая иммунофлюоресценция
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
МПО	- миелопероксидаза
МП	- микроскопический полиангиит
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ПР-3	- протеиназа 3
ПМ	- полимиозит
РА	- ревматоидный артрит
РФ	- ревматоидный фактор
СЗСТ	- смешанное заболевание соединительной ткани
СКВ	- системная красная волчанка
СС/ССД	- системный склероз/системная склеродермия
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СРБ	- С-реактивный белок
СШ	- синдром Шегрена

ТФР-β	- трансформирующий фактор роста бета
УЗИ	- ультразвукография
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФК	- функциональный класс
ФНО-α	- фактор некроза опухоли альфа
ЦНС	- центральная нервная система
ЦОГ-1	- циклооксигеназа 1 типа
ЦОГ-2	- циклооксигеназа 2 типа
ЭГПА	- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
αβ2-ГП 1	- антитела к β2-гликопротеину 1
aSS-A/Ro	- антитела к антигенным детерминантам на двух ядерных белках (61 и 52 кДа) (Sjogren syndrome A/Robert)
aSS-B/La	- антитела к антигенной детерминанте, связанной с белком (43 кДа), образующим комплекс с РНК (Sjogren syndrome B/Lane)
aSm	- антитела к ядерному белку Sm
aScl-70	- антитела к топоизомеразе I (Scl-70)
aRNA polymerase III	- антитела к РНК-полимеразе III
aCENP-A, CENP-B, CENP-C	- антицентромерные антитела, антитела к антигенам центромер - Centromere protein-A (CENP-A), -B, -C
anRNP (U1-RNP)	- антитела к малому ядерному рибонуклеопротеину
aRib- P	- антитела к рибосомальному белку Р
aPM-Scl, aU3- RNP, aRNA polymerase I-III	- антинуклеолярные аутоантитела
aPCNA	- антитела к ядерному антигену пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen 1)
aJo-1, aPL-7, aPL-12, aEJ, aOJ	- антитела к тРНК-синтетазам цитоплазмы
ACR	- American College of Rheumatology (Американская Коллегия Ревматологов)
CD	- cluster of differentiation - кластер дифференцировки
CD20	- антиген CD20 - белок, корецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов
DAS28	- Disease Activity Score 28– индекс активности заболевания
dsDNA/дсДНК	- двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота
EULAR	- European League Against Rheumatism (Европейская Лига против ревматизма)
IgM, IgG, IgA, IgE, IgD	- иммуноглобулин (-ы) класса A, G, E, D
HLA	- human leucocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены
SLICC	- Systemic Lupus International Collaborating Clinics (критерии системных международных совместных клиник по системной волчанке)
SICCA	- Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance (критерии международного совместного клинического альянса Шегрена)
Th1Th2	- Т-хелпер первого типа и второго типа
Treg	- Т- регуляторные клетки

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ИММУНОПАТОГЕНЕЗ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аутоиммунные заболевания характеризуются высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, часто приводят к быстрой инвалидизации пациентов, сокращают продолжительность их жизни. Лечение аутоиммунных заболеваний требует больших финансовых затрат и отличается низкой эффективностью у некоторых пациентов.

Аутоиммунные заболевания возникают вследствие повышенных иммунных реакций на молекулярные компоненты собственных клеток, тканей и органов, которые выступают в роли антигенов. Нарушается распознавание «своих» молекул клетками системы иммунитета, поэтому образуются аутоантитела и сенсibilизированные Т-лимфоциты со специфическими Т-клеточными рецепторами.

Согласно современным представлениям в патогенезе аутоиммунных заболеваний наряду с активацией приобретенного иммунитета (гиперпродукция аутоантител) большая роль принадлежит врожденному звену иммунитета, ответственному за формирование аутоиммунного воспаления. Ключевую роль в активации врожденного иммунитета играют Toll- (Toll-like receptor, TLR) и NOD-подобные (Nod-like-receptor, NLR) рецепторы, распознающие определенные последовательности (паттерны) микроорганизмов, компонентов ядра, высвобождающихся из подвергнутых апоптозу клеток, кристаллы мочевой кислоты, холестерина и др.

В 2006 году предложена классификация - *континуум иммуновоспалительных болезней* [28], объединяющая группу клинически разнородных заболеваний с общими механизмами патогенеза, характеризующимися сочетанием процессов аутовоспаления и аутоиммунитета, которые связаны с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды дефектами активации врожденного и приобретенного иммунного ответа. Частота иммуновоспалительных заболеваний в популяции составляет 8% и насчитывает 100 нозологических форм.

В континуум иммуновоспалительных заболеваний включены:

1. *Редкие моногенные аутовоспалительные заболевания:* системная средиземноморская лихорадка, пиогенный стерильный артрит и др.

2. *Полигенные аутовоспалительные заболевания*: болезнь Крона, язвенный колит, остеоартроз, подагра и др. кристаллические артриты, гигантоклеточный артериит, болезнь Такаясу и др.

3. *Аутовоспалительные аутоиммунные заболевания, связанные с HLA* (human leucocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены) *I класса*: анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, болезнь Бехчета, увеит, болезнь Стилла, рассеянный склероз.

4. *Классические полигенные аутоиммунные заболевания* (органоспецифические и органонеспецифические):

- *органоспецифические*: целиакия, первичный билиарный цирроз, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, миастения гравис, пузырчатка и др.

- *органонеспецифические (системные) аутоиммунные ревматические заболевания*: ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ); синдром Шегрена (СШ); системный склероз/системная склеродермия (СС/ССД); дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ); системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), антифосфолипидный синдром (АФС).

5. *Редкие моногенные аутоиммунные заболевания*: аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунный синдром полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии.

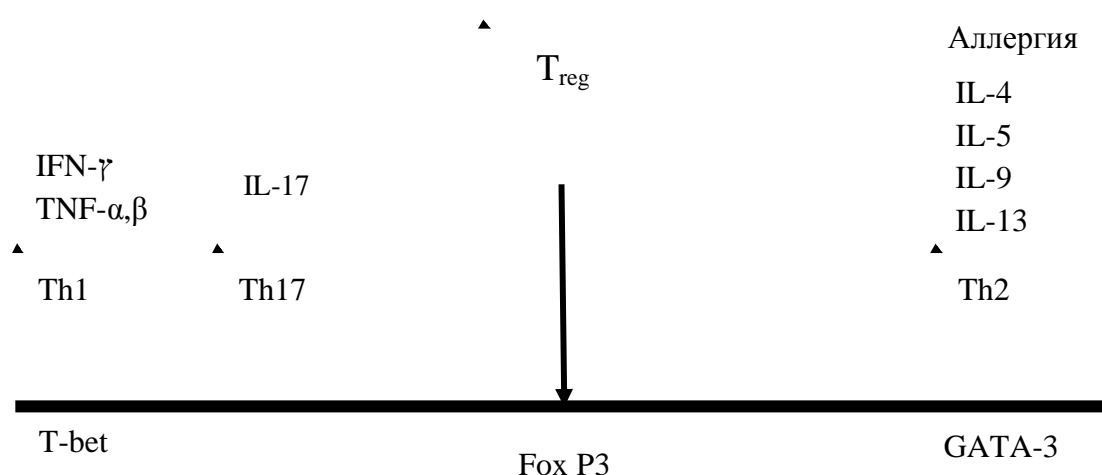
Гетерогенную группу *аутоиммунных ревматических заболеваний (АРЗ)* объединяют общие генетические факторы предрасположенности, иммунопатогенез, сходство клинической симптоматики, отражающей системное воспаление [6, 19].

Комбинации факторов, обеспечивающие развитие АРЗ:

- генетическая предрасположенность, ассоциированная с генами HLA-системы, которая реализуется через взаимодействие клеток системы иммунитета, клеток-мишеней и тропных к ним антигенов, имеющих общие эпитопы с аутологичными органоспецифическими молекулами – гормонами, ферментами, цитокинами;
- генетически обусловленное наличие аффинных вариантов переменных цепей и активных центров рецепторов на Т- и В-лимфоцитах к органоспецифическим молекулам, что увеличивает потенциальную способность лимфоцитов образовывать клоны аутореактивных клеток;

- наличие неблагоприятных факторов - химических, физических и биологических (инфекции, курение, ожирение, нарушение микробиоты кишечника и др.), стимулирующих аутоаллергию.

В основе иммунопатогенеза АРЗ лежит концепция срыва Т-клеточной толерантности, что приводит к дисбалансу между Th (Т-хелперы) 1 типа, Th17 и Th2, вследствие чего преобладает синтез провоспалительных цитокинов - ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23 и др. над противовоспалительными цитокинами - ИЛ-10, ТФР- β (трансформирующий фактор роста бета) и др. Фундаментальное значение в нарушении иммунной толерантности к собственным белкам при АРЗ играют дефекты Т-регуляторных (Treg) клеток (рисунок 1). Th1 и Th17 участвуют в противоинфекционном иммунном ответе и развитии аутоиммунных реакций, Th2 - в развитии аллергических реакций. Цитокины, секретируемые Th1 и Th2, оказывают противоположно направленное действие, и дисбаланс между клетками приводит к развитию патологии. Treg-клетки играют важную роль в поддержании иммунной толерантности, оказывая влияние на функции Th1 и Th2, участвуя в патогенезе развития инфекционных, аллергических, аутоиммунных, онкологических заболеваний, трансплантационном иммунитете.



T-bet, FoxP3, GATA-3 - транскрипционные факторы Th1, Т-регуляторных и Th2 клеток.

Рисунок 1 - Концепция развития иммунной толерантности при аллергических и аутоиммунных заболеваниях (адаптировано из [19])

2. ИММУНОДИАГНОСТИКА АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ранняя диагностика АРЗ с использованием только клинических и инструментальных методов исследования нередко затруднена. Прогресс в диагностике АРЗ тесно связан с определением спектра *молекулярных и клеточных биомаркеров*, включающих: аутоантитела, острофазовые белки воспаления, цитокины, хемокины, маркеры активации сосудистого эндотелия, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, генетические, эпигенетические, транскриптомные маркеры в крови, синовиальной жидкости, моче, биоптатах синовиальной оболочки, почек и других пораженных тканей. Изучение молекулярных и клеточных биомаркеров позволяет провести оценку активности патологического процесса, определить прогноз заболевания, а также предсказать эффективность лечения, что особенно важно в случае фармакотерапии с применением иммунобиологических лекарственных средств (ЛС).

Аутоантитела - основные диагностические лабораторные маркеры АРЗ, позволяют оценить активность и прогноз АРЗ.

Группа аутоантител, определяемых при АРЗ включает:

- Антиядерные антитела (АНА).
- Ревматоидный фактор (РФ).
- Антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ).
- Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).
- Антифосфолипидные антитела (АФЛА).

Важно помнить, что обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является достаточным для постановки диагноза. Аутоантитела часто выявляются вне связи с АРЗ:

- у лиц пожилого и старческого возраста;
- на фоне приема лекарственных средств;
- при вирусных и бактериальных инфекциях;
- при злокачественных новообразованиях;
- у здоровых родственников пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Для АРЗ характерна стойкая и выраженная гиперпродукция аутоантител, тогда как в остальных случаях - умеренное транзиторное их образование.

Иммунологическая диагностика АРЗ проводится в 2 этапа: 1- выполнение скрининговых тестов; 2 – выполнение тестов для дифференциальной диагностики.

Показания для назначения иммунологических исследований и интерпретация их результатов в пособии представлены с позиции ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism - Американская коллегия ревматологов/Европейская лига против ревматизма), согласно рекомендациям по лабораторной диагностике, предложенной Ассоциацией ревматологов России (АРР) [1, 4], клинического протокола диагностики и лечения пациентов с ревматическими заболеваниями в Республике Беларусь [5].

Скрининговые тесты для диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний

Определение антител к ядерным структурам клетки - антинуклеарных аутоантител

АНА – гетерогенная группа антител, реагирующих с различными компонентами ядра и цитоплазмы клеток.

Показания для назначения: СКВ, СС, локализованная склеродермия, ДМ, ПМ, СШ, смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ, синдром Шарпа), ювенильный хронический артрит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, исключение АРЗ при неясной клинической картине.

Для выявления АНА рекомендуется использовать комбинацию 2-х тестов:

- ✓ Определение антител, реагирующих с компонентами ядра эпителиальных клеток аденокарциномы гортани человек линии НЕР-2, методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ). Выявленные методом НИФ антитела получили название *антинуклеарный фактор (АНФ)*.
- ✓ Определение антител к экстрагируемому нуклеарному антигену - *АНА-скрининг* (или ЭНА-/ENA-скрин, ЭНА - экстрагируемый нуклеарный антиген/ENA - extractible nuclear antigen) методом иммуноферментного анализа (ИФА). В состав антинуклеарных антител входят рибонуклеопротеиновые антигены SS-A, SS-B, Sm, U1-RNP, антитела к топоизомеразе I (Scl-70), Jo-1.

Такой комплекс тестов используется с целью снижения частоты ложноотрицательных результатов исследования. Одновременное

определение АНА-скрин и АНФ обеспечивает распознавание антител к растворимым антигенам (SS-A, Jo-1, RibP), которые могут утрачиваться из ядер клеток или диффундировать в цитоплазму клеток. У 1-10% пациентов, не имеющих АНФ по результатам НИФ, диагностируется «АНФ-негативная СКВ».

Интерпретация результатов

АНА отсутствуют. Отрицательный результат - АНА отсутствуют. В 95% случаев позволяет исключить АРЗ. Отрицательный результат теста у пациента с признаками аутоиммунного процесса не исключает наличия аутоиммунного заболевания.

АНА присутствуют. Положительный результат - АНА присутствуют. Наиболее часто АНА обнаруживаются при СЗСТ (в 99% случаев), СКВ (93%-95%), СШ (60%-95%), СС (95%), ДМ/ПМ (30-50%), РА (30-40%). Содержание антинуклеарных антител оценивается количественно в + (от 1+ до 4+), и в виде титра сыворотки. Более высокий титр АНА указывает на высокую вероятность АРЗ, прежде всего, СКВ.

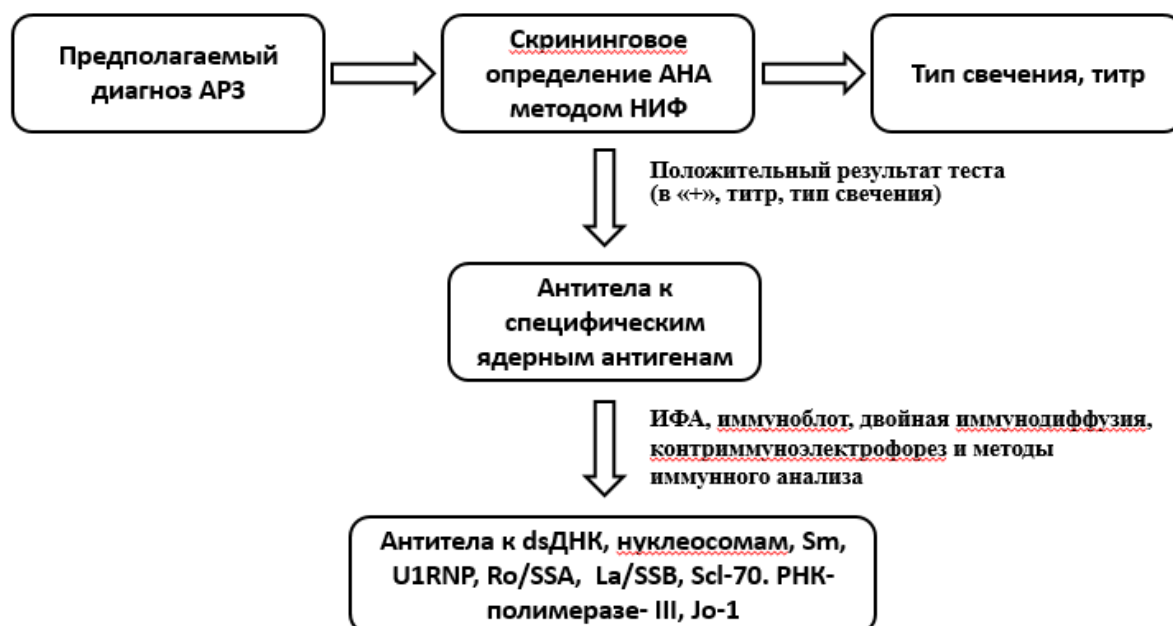
Нормальные титры АНФ в сыворотке крови составляют < 1:40 при использовании криостатных срезов печени или почек лабораторных животных и <1:160 при использовании НЕР-2 клеток. Выделяют уровни позитивности АНФ-НЕР-2: низко позитивные титры - 1:160, умеренно позитивные титры - 1:320-1:640, высокопозитивные титры - 1:1280 и более.

При выполнении НИФ описывается тип свечения ядра и указываются ассоциированные с ним антигены (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика антинуклеарного фактора

<i>Тип свечения</i>	<i>Тип аутоантител</i>	<i>Связь с заболеваниями</i>
Гомогенное	Антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте ДНК (двух и односпиральной), гистонам (H1, H2A, H2B, H3, H4)	СКВ, лекарственная волчанка, любые АРЗ и неревматические болезни
Периферическое (краевое)	Антитела к двухспиральной, нативной ДНК	СКВ
Крапчатое	Антитела Sm, RNP, SS-A/Ro, SS-B/La, Jo-1	СКВ, СЗСТ, синдром Шегрена, ПМ/ДМ
Сетчатое крапчатое	Антитела к Scl-70	СС/ССД
Дискретное крапчатое	Антицентромерные антитела (АЦА)	CREST синдром, синдром Рейно
Нуклеолярное	Антитела к РНК-полимеразе 1, РМ/Scl, U3-RNP	СС/ССД

Стандартизация и воспроизводимость результатов НИФ существенно повышается при использовании автоматизированных систем интерпретации результатов исследования.



При «+» результате тестов, выявляющих АНФ или АНА, требуется установление специфичности аутоантител к отдельным ядерным антигенам. Наиболее информативным методом выявления специфичности АНА является иммуноблот, дополнительно используются метод ИФА, метод двойной иммунодиффузии, метод контриммуноэлектрофореза и др. Данная последовательность выполнения иммунологических тестов при подозрении на АРЗ представлена на рисунке 2.

Рисунок 2 – Алгоритм иммунодиагностики АРЗ

Некоторые типы АНА (антицентромерные, PCNA - proliferating cell nuclear antigen 1, антитела к митотическому аппарату клетки-NUMA, аппарату Гольджи) обнаруживаются только методом НИФ на HEp-2 клетках, что исключает необходимость их дальнейшего исследования.

Положительный результат АНФ/АНА у пациента без симптомов аутоиммунного процесса необходимо интерпретировать с учетом дополнительных анамнестических, клинических и лабораторных данных, поскольку АНА выявляются у 3-5% здоровых людей (у 10-37% в возрасте старше 65 лет), а также при инфекционных, воспалительных, онкологических заболеваниях, у 25-30% родственников пациентов с АРЗ.

Иммунологические тесты для дифференциальной диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний

Иммуноблот антинуклеарных антител

Метод позволяет оценить *специфичность* антинуклеарных антител. Выявляются антитела к аутоантигенам: Sm, RNP/Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENT-B, dsDNA/Histone/Nucleosome, RibP, AMA-M2, Jo-1.

Интерпретация результатов

Результат представляется следующим образом:

- «+» - низкое содержание антител к аутоантигену;
- «++» - среднее содержание антител к аутоантигену,
- «+++» - высокое содержание антител к аутоантигену;
- «—» - антитела к аутоантигену не обнаружены.

Положительный результат теста, выявляющий наличие специфичных антител, не позволяет диагностировать АРЗ при отсутствии клинической картины.

Отрицательный результат иммуноблота не исключает АРЗ при наличии характерной клинической картины. В этом случае рекомендуется проведение дополнительных исследований с помощью комплекса высокочувствительных иммунологических методов в динамике.

При АРЗ чаще всего встречается различная комбинация аутоантител.

На основе международных рекомендаций разработаны стандартные профили аутоантител для диагностики АРЗ (таблица 2).

Удобным для работы врача-клинициста является перечень скрининговых, обладающих высокой диагностической чувствительностью (ДЧ), и подтверждающих иммунологических тестов с высокой диагностической специфичностью (ДС), а также дополнительных серологических тестов для диагностики АРЗ, представленный в таблице 3.

Иммунологические исследования способствуют ранней диагностике АРЗ, позволяют оценить активность и тяжесть заболевания, прогнозировать эффективность терапии. Однако частота выявления аутоантител существенно различается при АРЗ, многие из них не являются высокоспецифичными (таблица 4).

Развитие иммунодиагностики АРЗ направлено на использование *мультиплексного анализа биомаркеров*, основанного на генетических, эпигеномных, транскриптомных и протеомных технологиях с использованием ДНК- и белковых микрочипов, полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии.

Таблица 2 - Аутоантитела, включенные в диагностические и/или классификационные критерии AP3

Заболевание	Аутоантитела	Диагностические и/или классификационные критерии AP3
РА	Ревматоидный фактор (РФ) Антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ)	Классификационные критерии ACR/EULAR (2010)
СКВ	Антинуклеарные антитела (АНА) Антитела к двухспиральной (дс) ДНК (анти-дсДНК) Анти-Sm Анти-SSA/Ro Анти-SSB/La Антифосфолипидные антитела: антитела к кардиолипину (АКЛ), антитела к β 2-гликопротеину 1 ($\alpha\beta$ 2-ГП 1), волчаночный антикоагулянт (ВА), ложноположительная реакция Вассермана Прямая проба Кумбса (при отсутствии гемолитической анемии)	Классификационные критерии SLICC (2012)
ССД	Антинуклеарные антитела Антитела к топоизомеразе I (Scl-70) (анти- Scl-70) Антицентромерные антитела к CENP-A, -B, -C Антитела к РНК-полимеразе III (анти-РНК-полимераза III)	Классификационные критерии ACR/EULAR (2013)
Синдром Шегрена	Анти-SSA/Ro Анти-SSB/La Ревматоидный фактор Антинуклеарные антитела	Классификационные критерии ACR (2012), SICCA (2012)
СЗСТ	Антитела к рибонуклеопротеину - анти-U1-RNP	Диагностические критерии (1996)
Недифференцированное заболевание соединительной ткани	Антинуклеарные антитела	Предварительные классификационные критерии (1997)
АФС	Антитела к кардиолипину Антитела к β 2-гликопротеину 1 Волчаночный антикоагулянт	Классификационные критерии (консенсус; 2006)
АНЦА-СВ	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА): антитела к протеиназе 3 (ПП-3), антитела к миелопероксидазе (МПО)	Классификационные критерии (консенсус; 2007)
ПМ/ДМ	Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК - Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS; антитела к SRP, Mi-2, PM-Scl, KJ	Диагностические критерии (1995)
Примечания: 1. ACR/EULAR - American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism - Американская коллегия ревматологов/ Европейская лига против ревматизма. 2. SLICC- Systemic Lupus International Collaborating Clinics – критерии системных международных совместных клиник по системной волчанке. 3. SICCA - Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance – критерии международного совместного клинического альянса Шегрена.		

Таблица 3 – Перечень первичных (скрининговых) и вторичных (подтверждающих) иммунологических тестов для диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний [24, 26]

Диагноз	А	Н	И	2	Е	Р	А	С	О	Р	А	А	А	К	Г	М	Р	Ц	Ц
Системная красная волчанка	1	2	2	3	2			2						2	3	3			
Синдром Шегрена	1	3	3		2			3						3		3			
Системный склероз/системная склеродермия	1			2		2								3					
Смешанные заболевания соединительной ткани	1	2	2	2				2						3		3			
Полимйозит/дермато-миозит	1			2			2												
Антифосфолипидный синдром	1													1	2				
Ревматоидный артрит																1	1		
Васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра											1	2	2						
Заболевания соединительной ткани	1	3	3	3	2		2				1	3			1	2	1		
Примечания: 1 – первичные тесты; 2 – подтверждающие тесты; 3 – дополнительные тесты. • АНА-НИФ – антинуклеарные антитела, определяемые методом непрямой иммунофлюоресценции; • аДНК – антитела к нативной ДНК; • аSm – антитела к ядерному белку Sm; • аU1RNP – антитела к аU1RNP; • аSSA/SSB – антитела к SSA/SSB; • аScl-70 – антитела к топоизомеразе I; • аJo-1 – антитела к гистидил-тРНК синтетазе; • аriboRNP – антитела к riboRNP; • АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела (метод НИФ); • МРО-АНЦА – антитела к миелопероксидазе; • PR3-АНЦА – антитела к протеиназе 3; • АКЛ – антитела к кардиолипину; • аβ2-ГП 1 – антитела к β2-гликопротеину 1; • IgM РФ – аутоантитела класса IgM ревматоидный фактор; • АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.																			

Таблица 4 – Частота нахождения антител при аутоиммунных ревматических заболеваниях (%)

Антитела	Заболевания
----------	-------------

	СКВ	Лекарственная волчанка	СЗСТ	РА	СШ	СС	ДМ
Анти-дсДНК	>90	-	10-30	-	10-30	10-30	10-30
Антигистоновые	30-50	50-90	-	30-50	-	-	-
Анти-SS-A (Ro)	10-30	-	-	10-30	>90	10-30	-
Анти-SS-B (LA)	30-50	-	-	-	>90	-	-
Анти-Sm	10-30	-	-	-	-	-	-
Анти-RNP/Sm	10-30	-	>90	-	-	-	-
Анти-Scl-70	-	-	-	-	-	>90	-
Анти-Jo-1	-	-	-	-	-	-	50-90

Следует помнить, что интерпретация данных иммунологических тестов должна проводиться всегда в соответствии с клиническими симптомами предполагаемого заболевания.

3. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

РА – это хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, характеризующиеся персистирующим прогрессирующим воспалением преимущественно периферических суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита, нередко с внесуставными поражениями внутренних органов.

- РА страдает приблизительно 1% населения (от 0,2% до 5,3%).
- Поражает людей всех возрастов, но наиболее часто встречается в 40–60 лет. Имеются три возрастных пика в развития РА (последний в 60-80 лет).
- Женщины болеют в 3 раза чаще РА, чем мужчины.
- Инвалидность развивается через 10 лет у 30%, через 20 лет – у 60-90% пациентов.
- Продолжительность жизни уменьшается на 3-7 лет.
- Повышена смертность вследствие быстрого развития атеросклероза на фоне иммунного воспаления.

Коды по МКБ-10

M05. Серопозитивный РА

- M05.0. Синдром Фелти
- M05.1. Ревматоидная болезнь легкого
- M05.2. Ревматоидный васкулит
- M05.3. РА с вовлечением других органов и систем
- M05.8. Другие серопозитивные РА
- M05.9. Серопозитивные РА неуточненные

M06. Другие РА

- M06.0. Серонегативный РА
- M06.1. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых
- M06.2. Ревматоидный бурсит
- M06.3. Ревматоидный узелок
- M06.4. Воспалительная полиартропатия
- M06.8. Другие уточненные РА
- M06.9. РА неуточненный

Этиология РА. Имеется генетическая предрасположенность к заболеванию, опосредованная антигенами HLA-DR4 или HLA-DR1, полиморфизмом Т-клеточного рецептора, IgG, рецепторов к цитокинам ФНО-α, ИЛ-10 и др. Носительство HLA-DR4 при серопозитивном РА

достигает 70% (в популяции - 25%). Выявлена связь между локусом HLA-DR4 и тяжестью течения РА, гиперпродукцией ревматоидного фактора, быстрым развитием эрозивных изменений в суставах.

Рассматривается роль вирусов (вирус Эпштейна-Барр, лимфотропный Т-клеточный вирус, человеческий парвовирус В19, ретровирусы, вирус краснухи, герпеса, цитомегаловирус), бактериальных инфекций (микоплазма, хламидии и др.), нарушений микробиоциноза.

Определенное значение имеет гормональный фон и его нарушения (половые гормоны, пролактин).

Иммунопатогенез РА. Т- и В-лимфоциты, стимулированные неизвестным антигеном, мигрируют из посткапиллярных венул синовиальной оболочки к тканям. Затем синовиальные клетки, несущие аномальные антигены HLA класса II и костимуляционные молекулы, представляют неизвестный артритогенный пептид Т-клеткам. После этого цитокины стимулируют активацию различных клеточных систем. В-клетки активируются по механизму поликлональной стимуляции, синтезируют иммуноглобулины (ревматоидные факторы – иммуноглобулины, направленные против Fc-фрагментов IgG), которые активируют систему комплемента через иммунные комплексы, что способствует развитию васкулита. Провоспалительные цитокины, особенно ФНО-α и ИЛ-1, приводят к усиленной пролиферации и активации фибробластов. Активированные цитокинами хондроциты производят большое количество фактора роста фибробластов и гранулоцит-моноцит колониестимулирующего фактора. Все это вызывает развитие синовита и образование паннуса, и, как следствие, происходит разрушение кости и сустава.

Наряду с Т-лимфоцитами важную роль в разрушении сустава играют макрофаги, секретирующие ФНО-α и ИЛ-1. Для макрофагов характерен усиленный фагоцитоз и хемотаксис. Эти клетки составляют около 30% клеток в воспаленной синовиальной оболочке. Контрегуляторные (противовоспалительные) цитокины макрофагов и Т-регуляторных клеток (ИЛ-10, ТФР-β) не могут противостоять провоспалительным цитокинам.

Ревматоидный артрит имеет *стадийность в развитии*:

- *Доклиническая стадия* (генетический риск, асимптомное нарушение аутоиммунитета, субклинические симптомы поражения суставов, выявляемые специальными исследованиями).
- *Очень ранняя стадия* (длительность заболевания <6 месяцев).

- *Ранняя стадия* (продолжительность составляет от 6 месяцев до 1 года). Лечение, назначенное в *раннем периоде РА*, наиболее эффективно, в силу чего этот период называют «*окном возможности*».
- *Развернутая стадия* (длительность заболевания >1 года при наличии клинической картины РА). После 2 лет заболевания наличие эрозий в суставах наблюдается у 90% пациентов.
- *Поздняя стадия*. Характерно наличие пролиферативных изменений в суставах, характерных деформаций вследствие подвывихов, вывихов в суставах.

Клинические симптомы РА

Общеклинические проявления при РА могут возникать еще до поражения суставов. К ним относятся снижение массы тела, повышение температуры, генерализованная слабость, утренняя скованность.

Поражение суставов. В 70-80% случаев заболевание начинается с полиартрита, реже с моноартрита и олигоартрита. Суставной синдром характеризуется двухсторонним симметричным поражением суставов. В патологический процесс обычно вовлекаются мелкие суставы кистей: пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые (суставы «исключения» – дистальные межфаланговые суставы пальцев кисти, 1-й пястно-фаланговый сустав, 5-й проксимальный межфаланговый сустав), суставы стоп (плюснефаланговые), лучезапястные суставы, реже поражаются тазобедренные, коленные, плечевые суставы и суставы позвоночника. Характерно постепенное нарастание болей в суставах и утренней скованности длительностью 1 час и более. Пораженные суставы гиперемированы, припухшие, болезненные при пальпации, над суставами определяется локальная гипертермия. Активные и пассивные движения в суставах ограничены.

Поражения суставов при РА могут носить обратимый и необратимый характер. Обратимые изменения ассоциированы с развитием синовита, необратимые вызваны структурными изменениями суставов на поздних стадиях. При длительном течении заболевания развивается анкилоз суставов и их полное обездвиживание.

«*Ревматоидная кисть*» – типичное поражение суставов кисти, возникающее при РА. Признаками «ревматоидной кисти» являются: симметричная припухлость пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кисти (обычно вовлекаются 2-4 пальцы), в

области запястья, деформация кисти по типу «бутоньерки», «шеи лебедя», развитие амиотрофии и ульнарной девиации (таблица 5).

Таблица 5 – Картина ревматоидного поражения кисти

Симптом	Характеристика
<i>Симптом «пуговичной петли» или деформация пальцев кисти по типу «бутоньерки»</i>	Переразгибание дистальных межфаланговых суставов в сочетании со сгибанием проксимальных межфаланговых суставов кисти
<i>Деформация пальцев кисти по типу «шеи лебедя»</i>	Сгибание дистальных межфаланговых суставов, переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах в сочетании со сгибательной контрактурой в пястно-фаланговых суставах
<i>Z-образная деформация первого пальца кисти</i>	Подвывих пястно-фалангового сустава с гиперэкстензией межфалангового сустава первого пальца кисти
<i>Симптом «лорнетки»</i>	Вследствие формирования сгибательной контрактуры пальцев рук и ограничения разгибания в дистальных и проксимальных межфаланговых суставах пациент не может полностью выпрямить ладонь и коснуться ею ровной поверхности. Данная деформация сопровождается практически полной неработоспособностью кисти
<i>Симптом амиотрофии</i>	Атрофия межкостных мышц тыла кисти
<i>Ульнарная девиация</i>	Подвывихи в пястно-фаланговых суставах с отклонением пальцев в локтевую сторону. Такая форма кисти получила название «плавник моржа»

Поражение суставов стопы сопровождается латеральной девиацией и деформацией первого пальца стопы (hallus valgus – вальгусная деформация), а также формированием подвывихов в плюснефаланговых суставах и молоточковидной деформацией пальцев стопы.

Поражение локтевого сустава приводит к формированию «симптома клавиши», который характеризуется подвывихом головки локтевой кости из-за повреждения локтевой коллатеральной связки и нестабильности в радиоульнарном сочленении. Для данного симптома характерна патологическая подвижность головки локтевой кости.

Поражение плечевого сустава связано с синовитом и вовлечением в патологический процесс дистальной трети ключицы, мышц плечевого пояса, шеи и грудной клетки. Болевой синдром сопровождается ограничением движений в плечевом суставе и развитием атрофии мышц. Слабость суставной сумки приводит к возникновению переднего подвывиха головки плечевой кости.

Артрит коленных суставов характеризуется сгибательной и вальгусной деформацией, а также формированием кисты Бейкера (выпячивание заднего заворота суставной сумки в подколенную ямку). Развитие синовита суставов приводит к деформации коленных суставов, при пальпации определяется ballotирование надколенника. Вальгусная деформация коленного сустава характеризуется сильным боковым искривлением. При данной деформации образуется открытый наружу угол между голенью и бедром.

Поражение голеностопного сустава встречается редко и сопровождается отеком в области лодыжки. При вовлечении связочного аппарата развивается нестабильность голеностопного сустава с частыми подвывихами.

Вовлечение тазобедренного сустава наблюдается при длительном течении заболевания. Боль может иррадиировать в паховую область или нижний отдел ягодичной области. Характерна фиксация бедра в положении небольшого сгибания. При развитии асептического некроза головки тазобедренной кости и протрузии вертлужной впадины возникает резкое ограничение активных и пассивных движений в суставе.

Поражение суставов позвоночника может наблюдаться на поздней стадии РА. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается шейный отдел позвоночника. Подвывих атлантаксиального сустава (в 10% случаев) сопровождаются выраженным болевым синдромом, тугоподвижностью шеи, может осложняться компрессией позвоночной артерии и спинного мозга, приводя к развитию неврологической дисфункции.

Вовлечение височно-нижнечелюстного сустава сопровождается ограничением открытия рта и затрудняет прием пищи.

Внесуставные проявления РА. Развиваются в дебюте РА, иногда даже преобладают в клинической картине заболевания (таблица 6).

По характеру прогрессирования деструктивных процессов в суставах и внесуставных проявлений выделяют следующие варианты течения РА:

- длительная спонтанная клиническая ремиссия (менее 10%);
- интермиттирующее течение (15-30%);
- прогрессирующее течение (60-75%);
- быстро прогрессирующее течение (10-20%).

В 2007 году Ассоциацией ревматологов России была предложена классификация РА, которая состоит из 8 рубрик (таблица 7)

Таблица 6 – Внесуставные проявления при ревматоидном артрите

Внесуставные проявления	Клиническая картина
<i>Конституциональные симптомы</i>	Повышение температуры, снижение массы тела, ухудшение общего самочувствия, потливость, астения, генерализованная слабость, миалгии. Симптомы ассоциированы с высокой степенью активности воспаления, могут развиваться до возникновения суставного синдрома
<i>Поражение кожных покровов</i>	Ревматоидные узелки встречаются у 30-40% пациентов с РА, чаще при высокой активности заболевания. Представляют собой плотные образования от 1-2 мм до 1,5-2 см в диаметре, безболезненные при пальпации, подвижные, могут быть спаяны с апоневрозом или подлежащей костью. Развиваются в местах повышенной травматизации (над мелкими суставами кистей, в области сумки локтевого отростка, разгибательной поверхности предплечья), могут быть единичными или множественными, располагаться симметрично или асимметрично. Обычно появляются во время обострения заболевания и могут исчезать после наступления ремиссии. Истончение и сухость кожи, особенно на кончиках пальцев. На нижних конечностях развивается гиперпигментация кожных покровов. Нарушение трофики ногтей приводит к их истончению, ломкости, продольной исчерченности. Вследствие развития кожного васкулита могут возникать подкожные кровоизлияния, сопровождающиеся мелкоочаговым некрозом мягких тканей под ногтевыми пластинками или в области ногтевого ложа (дигитальный артериит)
<i>Поражение мышц</i>	Мышечная слабость на фоне развития атрофии. Активный РА может приводить к развитию миозита, некрозу мышечных волокон, повышению уровня креатинфосфокиназы, трансаминаз, альдолазы
<i>Лимфаденопатия</i>	В 20% случаев при высокой активности. Во время ремиссии - уменьшение размера и количества лимфатических узлов
<i>Поражение глаз</i>	Встречаются редко склерит, эписклерит, сухой кератоконъюнктивит, склеромалия, периферическая язвенная кератопатия
<i>Вторичный синдром Шегрена</i>	У 10% пациентов с РА развивается кератоконъюнктивит (дискомфорт, зуд, жжение в глазах, чувство «песка в глазах»), ксеростомия (сухость в ротовой полости, ассоциированная с уменьшением или полным прекращением слюноотделения)
<i>Поражение легких</i>	Сухой и выпотной плеврит, интерстициальный легочный фиброз, бронхиолит, легочный васкулит, ревматоидные узелки в легких
<i>Поражение сердечно-сосудистой системы</i>	При выраженной активности РА - перикардит, миокардит, эндокардит, кардиомиопатии, поражение проводящих путей сердца, коронарный артериит, гранулематозное поражение клапанов сердца, васкулит
<i>Поражение почек</i>	Гломерулонефрит, при длительном течении и высокой активности РА - амилоидоз (протеинурия, цилиндрурия, периферические отеки, артериальная гипертензия, снижение скорости клубочковой фильтрации, нарушение азотовыделительной функции почек)
<i>Поражение нервной системы</i>	Компрессионная невропатия, симметричная сенсорно-моторная невропатия, множественный мононеврит, цервикальная миелопатия
<i>Системный ревматоидный васкулит</i>	Менее 1%, преобладает у мужчин с высокоактивным серопозитивным РА. Характерно развитие ладонного, подошвенного капиллярита, дигитального артериита, облитерирующего эндартериита крупных артерий

Таблица 7 – Классификация РА (APP, 2007), [8]

1. Основной диагноз Серопозитивный РА Серонегативный РА Особые клинические формы РА: синдром Фелти, болезнь Стилла взрослых Вероятный РА
2. Клиническая стадия Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 месяцев Ранняя стадия: длительность болезни 6 месяцев – 1 год Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкции мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений
3. Активность болезни (DAS – Disease Activity Score – индекс активности заболевания) 0 - ремиссия (DAS28 < 2,6), 1 - низкая (DAS28=2,6–3,2), 2 - средняя (DAS28=3,3–5,1), 3 - высокая (DAS28 > 5,1)
4. Внеуставные (системные) проявления Ревматоидные узелки Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит) Васкулит других органов Нейропатия (мононеврит, полинейропатия) Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной) Синдром Шегрена Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)
5. Инструментальная характеристика Наличие эрозий (по данным рентгенографии, возможно магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования): неэрозивный, эрозивный Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру с модификацией): I – околосуставной остеопороз II – околосуставной остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах IV – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз
6. Дополнительная иммунологическая характеристика – антицитруллиновые антитела (АЦЦП) АЦЦП – позитивный, АЦЦП – негативный
7. Функциональный класс (ФК) I – полностью сохранено самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность II – сохранено самообслуживание и профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность III – сохранено самообслуживание, ограничена непрофессиональная и профессиональная деятельность IV – ограничено самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность
8. Осложнения Вторичный системный амилоидоз Вторичный артроз Остеопороз (системный) Остеонекроз Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов) Подвывих в атланто-аксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника

Комментарии к классификации РА (Ассоциация ревматологов России, 2007)

Рубрика «Основной диагноз». Серопозитивность и серонегативность диагностируют на основании определения в сыворотке крови РФ. Его выявление необходимо выполнять с использованием достоверного количественного или полуколичественного теста (латекс-тест, иммуноферментный метод, иммунонефелометрический метод).

Рубрика «Активность болезни». Для определения активности РА рекомендуется использовать индекс DAS28. Необходимо учитывать следующие параметры:

- число болезненных суставов (ЧБС);
- число припухших суставов (ЧПС);
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- общее состояние здоровья пациента (ОСЗП).

Формула для вычисления DAS 28:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 \times \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,7 \times \lg \text{СОЭ} + 0,014 \times \text{ОСЗП}$$

ЧБС и ЧПС диагностируют при оценке 28 суставов (плечевые, локтевые, лучезапястные, пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные). ОСЗП оценивают по 100 миллиметровой визуально-аналоговой шкале боли. СОЭ определяют по методу Вестергрена. Возможно использование других методов подсчета активности, для которых доказана хорошая сопоставимость с DAS28.

Рубрика «Инструментальная характеристика».

Развернутая характеристика рентгенологических стадий:

I стадия:

- небольшой околоуставной остеопороз;
- единичные кистовидные просветления костной ткани;
- незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

II стадия:

- умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз;
- множественные кистовидные просветления костной ткани;
- сужение суставных щелей;
- единичные эрозии суставных поверхностей (1-4);
- небольшие деформации костей.

III стадия:

- умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз;

- множественные кистовидные просветления костной ткани;
- сужение суставных щелей;
- множественные эрозии суставных поверхностей (5 и более);
- множественные выраженные деформации костей;
- подвывихи и вывихи суставов.

IV стадия:

- умеренный/выраженный околоуставной или распространённый остеопороз;
- множественные кистовидные просветления костной ткани;
- сужение суставных щелей;
- множественные эрозии костей и суставных поверхностей;
- множественные выраженные деформации костей;
- подвывихи и вывихи суставов;
- единичные (множественные) костные анкилозы;
- субхондральный остеосклероз;
- остеофиты на краях суставных поверхностей.

Рубрика «Функциональный класс»

- самообслуживание: одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.
- непрофессиональная деятельность: элементы отдыха, досуга, занятия спортом и др. с учетом пола и возраста
- профессиональная деятельность: работа, учеба, ведение домашнего хозяйства (для пациентов, работающих на дому) с учетом пола и возраста.

Определение степени активности РА можно также проводить с использованием рекомендаций Ассоциации ревматологов России (АРР, 2003). Для этого необходимо провести оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), СРБ, СОЭ, а также уточнить длительность утренней скованности. Оценка степени активности РА в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России (2003) представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Оценка степени активности ревматоидного артрита (АРР, 2003), [8]

Показатель	Степень активности			
	0	1	2	3
Боль по визуальной аналоговой шкале (10 см)	0	≤3	4-6	>6
Утренняя скованность	отсутствует	30-60 минут	до 12 часов	в течение дня
СОЭ (мм/ч)	≤15	16-30	31-45	>45

СРБ	Норма (N)	≤2N	≤3N	>3N
-----	-----------	-----	-----	-----

Диагностика РА

Для постановки диагноза РА используются диагностические критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов в 1987 году (таблица 9).

Таблица 9 – Диагностические критерии РА (ACR, 1987), [15]

Критерий	Характеристика
<i>Утренняя скованность</i>	Скованность по утрам в области суставов или околосуставных тканей, которая сохраняется не менее 1 часа
<i>Артрит трех суставов и более</i>	Припухлость околосуставных мягких тканей или наличие выпота в суставной полости не менее, чем в трех суставах. Возможно поражение 14 суставов на правых и левых конечностях (проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, запястные, локтевые, коленные и голеностопные)
<i>Артрит суставов кистей</i>	Припухлость не менее одной группы суставов следующей локализации: проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные
<i>Симметричный артрит</i>	Одновременное двухстороннее поражение суставов (абсолютной симметричности при этом не требуется)
<i>Ревматоидные узелки</i>	Подкожные узелки, локализующиеся преимущественно на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околосуставных областях
<i>Ревматоидный фактор</i>	Обнаружение увеличения концентрации ревматоидного фактора в сыворотке любым стандартным методом, дающим положительные результаты, не более чем у 5% здоровых людей
<i>Рентгенологические изменения</i>	Диагностирование рентгенологических изменений, типичных для РА в кистях и стопах (эрозии или околосуставной остеопороз, наиболее выраженные в клинически пораженных суставах)

Диагноз РА устанавливается при наличии не менее 4 из 7 представленных выше критериев. Первые четыре критерия должны сохраняться не менее шести недель.

Определенные трудности в ранней постановке диагноза РА связаны с тем, что ревматоидные узелки и рентгенологические изменения обычно появляются на поздних стадиях заболевания, а РФ у некоторых пациентов может быть отрицательным. Учитывая это, в 2010 году Американская коллегия ревматологов совместно с Европейской лигой против ревматизма предложили новые диагностические критерии (таблица 10).

Для того чтобы выставить диагноз РА по новым критериям необходимо выполнить следующие условия: *определить наличие у*

пациента по меньшей мере одного сустава с припухлостью (синовитом) по данным физикального обследования; исключить другие заболевания, которые могут быть ассоциированы с развитием синовита; набрать ≥ 6 баллов из 10 по четырем позициям (A-D).

Пациенты, которые на момент осмотра набрали менее шести баллов, рассматриваются как не имеющие РА. Рекомендуется их состояние оценивать повторно, так как диагностические критерии с течением времени могут суммироваться кумулятивно.

Таблица 10 – Диагностические критерии РА (ACR/EULAR, 2010), [10]

Диагностические критерии	Баллы
A. Поражение суставов	
• 1 крупный сустав	0
• 2-10 крупных суставов	1
• 1-3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
• 4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
• >10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
B. Серологические данные (для диагностики необходим как минимум один тест)	
• Отрицательный РФ и АЦЦП	0
• Слабоположительный РФ и слабоположительные АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы в три и менее раза)	2
• Резкоположительный РФ и резкоположительные АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы в три и более раз)	3
C. Реагенты острой фазы (для диагностики необходим как минимум один тест)	
• Нормальные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ)	0
• Повышение СОЭ или СРБ	1
D. Продолжительность симптомов	
• < 6 недель	0
• ≥ 6 недель	1

Лабораторные обследования

- **Общий анализ крови:** увеличение СОЭ; гипохромная анемия; сдвиг лейкоцитарной формулы влево; лейкоцитоз, тромбоцитоз, эозинофилия могут наблюдаться при тяжелом течении РА; нейтропения диагностируется при синдроме Фелти.
- **Биохимический анализ крови:** повышение СРБ; повышение уровня печеночных ферментов может быть связано с терапией базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП); гипергликемия диагностируется при лечении глюкокортикостероидами (ГКС); повышение креатинина и

мочевой кислоты определяется при нефротоксическом действии БПВП и ГИБП или развитии амилоидоза почек.

- *Диагностические иммунологические биомаркеры:* одновременная оценка концентраций IgM/IgA РФ, уровней антител к циклическому цитруллинированному пептиду и антител к модифицированному цитруллинированному виментину повышают диагностическую чувствительность до 90% на ранней стадии РА, до 92% - на поздней стадии.

Ревматоидный фактор

- РФ – аутоантитела IgM, IgG и IgA классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Наибольшее значение имеет определение IgM РФ.
- Нормальный уровень IgM РФ при тестировании сывороток с помощью латекс-агглютинации составляет $\leq 1:40$, нефелометрии ≤ 15 МЕ/мл, ИФА ≤ 20 МЕ/мл. Выделяют негативные (меньшие или равные верхней границе нормы); низко позитивные (≤ 3 верхней границы нормы) и высоко позитивные (> 3 верхней границы нормы) уровни IgM РФ.
- Положительный результат обнаружения IgM РФ в сыворотке крови подтверждает РА в случае наличия симптомов РА. Отрицательный результат анализа не исключает РА.
- На ранних стадиях РА имеют диагностическое значение только высокие титры IgM РФ.
- IgM РФ – чувствительный (ДЧ: 50-90%), но недостаточно специфичный (ДС: 80-93%) маркер РА. *Высокие титры РФ определяются при болезни Шегрена, саркоидозе, низкие титры - при гепатите, аутоиммунном тиреоидите, псориатическом артрите, моноклеозе, инфекции Эпштейн-Барр и др.* IgM РФ определяют примерно у 5% здоровых людей, 5–25% лиц пожилого возраста (таблица 11).

Таблица 11 – Частота встречаемости РФ при различных заболеваниях и у здоровых людей

Группы обследованных	Частота выявления РФ
Ревматоидный артрит	80%
Синдром Шегрена	70%
СКВ	30%
Полимиозит	20%
Системный склероз	20%
Цирроз печени	25%
Инфекционный гепатит	25%
Туберкулёз	15%
Сифилис	10%
Здоровые	Менее 5%

- РФ имеет прогностическое значение в отношении клинических проявлений тяжести РА. IgM РФ в высокой концентрации является предиктором быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА. Повышение концентрации IgM РФ коррелирует с показателями острой фазы воспаления – СОЭ, СРБ. На фоне лечения РА может наблюдаться сероконверсия по РФ.

Антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ) – гетерогенная группа аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филлагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин, образующуюся в результате посттрансляционной модификации остатков аргинина под действием фермента пептидиларгининдеиминазы. Семейство АЦБ включает: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену, антитела к цитруллинированным гистонам, антитела к вирусным цитруллинированным пептидам. Среди АЦБ наиболее стандартизованным маркером для ранней диагностики и оценки прогноза РА является определение АЦЦП.

Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

- Выделяют негативный (\leq верхней границы нормы, то есть от 5 до 25 Ед/мл в зависимости от фирмы-изготовителя реагентов); низко позитивный (≤ 3 верхней границы нормы) и высоко позитивный (> 3 верхней границы нормы) уровень АЦЦП.
- Положительные результаты обнаружения АЦЦП в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА. Только в 2% случаев уровень АЦЦП повышен при СКВ, СС, синдроме Шегрена, системном васкулите (гранулематоз Вегенера), аутоиммунном тиреоидите.
- АЦЦП является маркером РА на очень ранней стадии (длительность болезни < 6 месяцев) и на ранней стадии (длительность болезни 6 месяцев – 1 год), может определяться за 1,5 года и более до появления симптомов РА.
- АЦЦП – высокоспецифичный диагностический маркер РА (ДЧ: 49-91%, ДС: 73-99%), особенно, на ранней стадии болезни (ДЧ: 39-71%, ДС: 93-

99%) по сравнению с IgM РФ. Частота обнаружения АЦЦП у IgM РФ-отрицательных пациентов с РА составляет 20-40%.

- Выявление АЦЦП имеет прогностическое значение в отношении развития деструкции суставов у пациентов с ранним РА.

Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ)

- Верхняя граница нормы при определении АМЦВ с помощью ИФА составляет 20 ЕД/мл. Рекомендуется выделение негативных (\leq верхней границы нормы); низко позитивных (≤ 3 верхней границы нормы) и высоко позитивных (> 3 верхней границы нормы) уровней АМЦВ.
- Положительные результаты определения АМЦВ в сыворотке крови служат дополнительным диагностическим маркером РА при отрицательных результатах определения IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови. У пациентов с РА, негативным по РФ, в 50% выявляются АМЦВ.
- АМЦВ обладают более высокой или сходной чувствительностью (ДЧ: 77%), но меньшей специфичностью (ДС: 89%) по сравнению с АЦЦП.
- Выявление АМЦВ прогнозирует развитие тяжелого эрозивного поражения суставов у пациентов с РА. АМЦВ в большей степени ассоциируется с клинико-лабораторными показателями активности РА, чем АЦЦП.
- Кратность определения уровня АМЦВ при РА аналогична таковой для АЦЦП.

В настоящее время для диагностики РА, оценки активности, прогнозирования течения заболевания и эффективности терапии разработаны *многопараметрические* методы исследования. *Комплекс определяемых иммунологических биомаркеров* включает: аутоантитела, острофазовые белки воспаления, цитокины, хемокины, маркеры активации сосудистого эндотелия, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, маркеры метаболизма костной и хрящевой ткани и др.

К *перспективным диагностическим биомаркерам* РА относят: антитела к карбамилированным белкам (анти-CaP); белок 14-3-3 η , принадлежащий к семейству регуляторных молекул, влияющих на клеточный цикл, контроль метаболизма, апоптоз, контроль транскрипции генов, адгезию. Оба маркера играют важную роль в иммунопатогенезе РА, отражают степень повреждения суставов и активность заболевания.

Иммуногенетическое исследование: определение HLA-DR4 (аллель DRB 1*0401), который является маркером тяжелого течения РА и неблагоприятного прогноза.

Анализ синовиальной жидкости: у пациентов с РА отмечается снижение вязкости синовиальной жидкости, лейкоцитоз ($>6 \times 10^9/\text{л}$), повышение количества нейтрофилов (25-90%), рыхлый муциновый сгусток).

Инструментальные методы исследования

Рентгенографию суставов проводят для подтверждения диагноза РА, определения рентгенологической стадии, для оценки прогрессирования деструктивных поражений суставов.

В первую очередь выполняют рентгенографию кистей и стоп, так как при РА исходно поражаются мелкие суставы. У пациентов с РА выявляется околосуставной остеопороз, эрозии (узур) суставных поверхностей, сужение суставных щелей вплоть до их полного исчезновения и формирования анкилозов суставов, вывихи и подвывихи в суставах. Выделяют 4 рентгенологические стадии РА (таблица 7, п.5).

В целях ранней диагностики РА необходимо использовать ультрасонографию (ультразвуковое исследование) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Эти методы имеют большие диагностические возможности в обнаружении патологии суставов в дебюте заболевания по сравнению с рентгенографическим исследованием.

МРТ суставов обладает наибольшей чувствительностью в выявлении синовита суставов и ранних изменений суставной поверхности костей в сравнении с рентгенографией.

Ультрасонография (УЗИ) суставов позволяет оценить состояния суставной поверхности суставов, синовиальной оболочки, капсулы сустава, хряща и околосуставных тканей. Используя данный метод, можно на раннем этапе РА визуализировать воспаление синовиальной оболочки, характеризующееся скоплением выпота в выстилаемой ею полости.

Клинический и лабораторный мониторинг при РА. Показано определение прогностических и фармакотерапевтических биомаркеров активности заболевания и скорости прогрессирования РА: индекс DAS28, функциональная способность пациента, рентгенологические изменения суставов.

Проводятся исследования общего анализа крови, СОЭ, СРБ, биохимического анализа крови (печеночные ферменты, общий белок и

белковые фракции, уровень глюкозы, креатинин, мочевины), при лечении ингибиторами ФНО- α – определение антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК (возможно развитие др. аутоиммунных заболеваний).

Рекомендуемая кратность определения IgM РФ:

- у серонегативных пациентов на ранней стадии РА 1 раз в 3 - 6 месяцев, на развернутой стадии – 1 раз в год, на поздней стадии повторный анализ не проводят;
- у низко/высоко серопозитивных пациентов на ранней стадии 1 раз в 3 месяца, на развернутой стадии – 1 раз в 3-6 месяцев, на поздней стадии – 1 раз в год.

Рекомендуемая кратность определения АЦЦП и АМЦВ:

- для контроля эффективности терапии базисными и симптоматическими лекарственными средствами определение АЦЦП/АМЦВ малоинформативно;
- у серонегативных по АЦЦП/АМЦВ пациентов рекомендуемая кратность определения показателей на ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 месяцев, на развернутой стадии – однократно. АЦЦП/АМЦВ не подвергаются сероконверсии;
- при низком уровне АЦЦП/АМЦВ на ранней стадии РА следует повторное их определение проводить 1 раз в 3-6 месяцев, на развернутой стадии – 1 раз в год.
- при выявлении высокой позитивности по АЦЦП/АМЦВ на ранней и развернутой стадиях РА повторные исследования не проводятся;
- на поздней стадии РА исследование АЦЦП/АМЦВ нецелесообразно.

Примеры формулировки диагноза

1. Ревматоидный артрит, поздняя стадия, серопозитивный, АЦЦП-негативный, активность 2 степени, IV стадия, функциональный класс III.

2. Ревматоидный артрит, ранняя стадия, серонегативный, АЦЦП-позитивный, активность 3 степени (DAS28-5,4 балла), I стадия, функциональный класс I.

3. Ревматоидный артрит, развернутая стадия, серонегативный, АЦЦП-негативный, активность 2 степени, II стадия с системными проявлениями (ревматоидные узелки, дигитальный артериит), функциональный класс I.

Лечение ревматоидного артрита [5, 9, 7, 22]

Тактика лечения пациентов с РА представлена в международной программе «Treat to target» ("T2T, таргетная терапия"), 2013 [22] -

концепция «Лечение до достижения цели», где основная цель - достижение ремиссии РА, альтернатива – достижение низкой активности РА.

Придерживаются тактики *ранней агрессивной терапии*, поскольку наиболее высокая степень деструкции суставов, определяющая неблагоприятный прогноз заболевания, наблюдается именно в дебюте РА.

Используется *принцип персонифицированного подхода* - выбор терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. При этом учитываются:

- Преобладающий иммунопатогенез РА. В настоящее время IgM РФ и антитела к цитруллинированным белкам рассматривают как различные системы аутоантител, что позволяет выделить два основных клинко-лабораторных *субтипа РА* - *АЦБ-позитивный и АЦБ-негативный*. Эти субтипы РА имеют различия в патогенезе, тяжести течения и подходах к терапии.
- Стадия (ранняя, развернутая, поздняя).
- Характер течения РА (быстро или медленно прогрессирующий) и др.
- Коморбидная патология.
- Полиморфизм генов, ответственных за метаболизм ЛС.
- Характер метаболизма.

С позиций доказательной медицины фармакотерапия РА включает:

- Лекарственные средства для облегчения боли – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).
- Глюкокортикостероиды.
- Базисные синтетические противовоспалительные препараты (или болезнь-модифицирующие лекарственные средства).
- Биологические генно-инженерные болезнь-модифицирующие препараты (оригинальные, биосимиляры).

НПВС назначаются для купирования болей в суставах в течение короткого времени. По мере уменьшения болей в суставах на фоне приема синтетических иммунодепрессантов, НПВС отменяют. Назначаются ацеклофенак 200 мг/сут внутрь, или диклофенак 100-150 мг/сут внутрь или в/м, или ибупрофен 1200-2400 мг/сут внутрь, или мелоксикам 15 мг/сут внутрь или в/м, или нимесулид 200-400 мг/сут внутрь, или целекоксиб 400 мг/сут внутрь или этодолак 600-1200 мг/сут внутрь.

Чаще других побочных эффектов на фоне приема НПВС развиваются гастропатии и энтеропатии. С целью их предупреждения целесообразно

использовать селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2) (нимесулид, мелоксикам).

Следует помнить, что высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) повышают агрегацию тромбоцитов и увеличивают риск кардиоваскулярных осложнений. При сочетании факторов риска со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы целесообразно использовать комбинации: *напроксен+ингибиторы протонной помпы*, или *целекоксиб+низкие дозы аспирина+ ингибиторы протонной помпы*.

Базисные синтетические противовоспалительные ЛС: метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, гидроксихлорохин, тофацитиниб, азатиоприн, циклоспорин, циклофосфамид, D-пеницилламин, соли золота.

Принципы терапии:

- ✓ Назначаются с момента постановки диагноза РА каждому пациенту независимо от возраста.
- ✓ Уменьшают боль, отек и деструкцию суставов.
- ✓ Для достижения эффекта требуется 6 месяцев. Медленное нарастание эффекта БПВП компенсируют малыми дозами ГКС.
- ✓ При достижении долговременной ремиссии – длительная титрация дозы.
- ✓ Требуется мониторинг побочных эффектов.
- ✓ Женщинам репродуктивного возраста на фоне приема БПВП необходимо проводить надежную контрацепцию.

Метотрексат – ЛС 1-й линии при лечении РА. Таблетка 2,5 мг, флаконы по 2,0 мл (5 и 50 мг) для внутримышечного и внутривенного введения. Рекомендовано раннее назначение в виде монотерапии или в сочетании с иммунобиологическими ЛС, что позволяет достичь ремиссии более, чем у половины пациентов. Лечение метотрексатом начинают с дозы в 10-15 мг/неделю. Затем дозу можно увеличивать до 20-30 мг/неделю по 5 мг каждые 2-4 недели, следя за эффективностью и переносимостью ЛС. Эффект оценивается через 3-6 месяцев терапии. Если пациент отмечает плохую переносимость пероральной формы метотрексата или не удается достичь необходимого эффекта, то его вводят подкожно.

Следует помнить о необходимости приема фолиевой кислоты не менее 5 мг/неделю (в те дни, когда пациент не принимает метотрексат).

Необходимо мониторирование побочных эффектов (поражение печени, фиброз легких, стоматит, цитопении), которые отслеживают 1 раз в 1-3 месяца, мониторируя уровень гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов, уровень креатинина, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). В случае повышения уровня печеночных ферментов до 3 раз метотрексат не отменяют, но снижают дозу. Метотрексат не отменяют при оперативном лечении.

Нежелательно сочетать метотрексат с приемом НПВС, аспирином. Метотрексат можно комбинировать с лефлуномидом, сульфасалазином, гидроксихлорохином (но повышается риск развития побочных эффектов).

При наличии *факторов неблагоприятного прогноза РА*, к которым относятся: выявление РФ и АЦЦП в дебюте болезни, высокая активность заболевания, раннее появление и быстрое прогрессирование эрозий в суставах, раннее нарушение функций суставов, наличие внесуставных проявлений, метотрексат комбинируют с ГИБП.

При противопоказаниях к метотрексату назначается лефлуномид, или сульфасалазин. При непереносимости метотрексата возможно назначение монотерапии ГИБП или комбинированной терапии ГИБП с другими БПВП. При планировании беременности метотрексат отменяется за 6 месяцев.

Лефлуномид. Таблетки, 10 и 20 мг. Начальная доза ЛФ составляет 100 мг, принимается ежедневно в течение 3 дней, затем переходят на поддерживающую дозу – 10-20 мг/сут. Показан при непереносимости метотрексата, высокой активности РА, наличии очагов хронической инфекции, при серопозитивном варианте РА. Необходимо мониторировать ферменты печени, общий анализ крови (цитопении). Имеет длительный период выведения. Женщинам репродуктивного возраста не рекомендуется планировать беременность ранее 2-х лет после отмены лефлуномида.

Сульфасалазин. Таблетки, 500 мг. Лекарственное средство выбора при умеренной активности, серонегативном варианте РА, при сочетании РА с хроническим гепатитом, при планировании беременности. Начинают терапию с 500 мг/сутки. Дозировку увеличивают на 500 мг один раз в неделю таким образом, чтобы через четыре недели доза составила 2-3 г/сутки в два приема. Противопоказанием для назначения является лекарственная волчанка и положительная реакция на АНА.

Гидроксихлорохин. Таблетки, 200 мг. Используется для лечения раннего легкого РА, или в качестве дополнительной терапии с другими

БПВП, или для проведения дифференциальной диагностики между недифференцированным артритом и системным заболеванием соединительной ткани. Назначается в минимально эффективных дозах - 200 или 400 мг/сутки.

Азатиоприн, циклофосфамид, D-пеницилламин, циклоспорин не обладают доказанной эффективностью в отношении предотвращения развития деструктивных изменений в суставах, но могут применяться при непереносимости метотрексата, сульфасалазина, лефлуномида.

Ингибитор семейства янус-киназ – синтетический низкомолекулярный препарат *тофацитиниб*. Зарегистрирован в России под торговой маркой Яквинус для лечения РА, псориатического артрита, язвенного колита. Янус-киназы являются сигнальными мембранными белками, которые влияют на активность преимущественно Т-клеточного звена системы иммунитета. Тофацитиниб действует на внутриклеточные сигнальные пути, блокируя ИЛ-6. Эффективность сопоставима с биологическими ЛС, но при этом он лишен иммуногенности. Тофацитиниб используется для лечения пациентов с РА с умеренной и высокой активностью при неадекватном ответе на один или несколько БПВП. Тофацитиниб может применяться в качестве монотерапии или в комбинированном лечении с метотрексатом или другими БПВП. Рекомендованная доза тофацитиниба составляет 5 мг два раза в сутки, возможно увеличение дозы до 10 мг два раза в сутки.

Баритиниб – ингибитор янус-киназ (проводится 3 фаза клинических испытаний).

Глюкокортикостероиды

- ✓ Не предотвращают развитие деструкции суставов. Назначают в острый период заболевания для снижения активности РА до развития эффекта от приема БПВП. Комбинированная терапия ГКС с БПВП применяется и для купирования обострения РА.
- ✓ Длительность приема ГКС не более 6 месяцев. Необходимо правильное снижение дозы ГКС, как только это становится клинически возможным.
- ✓ ГКС можно назначить в виде монотерапии при неэффективности или невозможности назначения БПВП и ГИБП.
- ✓ Пожилым пациентам ГКС (5-10 мг в расчете на преднизолон) могут назначаться при сниженной чувствительности к НПВС.

- ✓ Для приема per os (метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон) используют малые (<7,5 мг) или средние дозы («bridge-терапия») до развития эффекта БПВП. При высокой активности РА назначают краткосрочно средние или высокие дозы (15 мг/сут и более, обычно - 30-40 мг).
- ✓ Для внутривенного введения (метилпреднизолон) в виде пульс-терапии (1000; 500; 250 мг). ГКС вводится 1 раз в день на протяжении 3 суток. Рекомендуемая доза - 15-20 мг/кг массы тела пациента или 1000 мг/м² поверхности тела в день, пациентам пожилого возраста вводятся меньшие дозы. Метилпреднизолон разводится в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводится в течение 35-45 минут. При тяжелом РА с внесуставными проявлениями рекомендуют комбинированную пульс-терапию ГКС с циклофосфамидом. Циклофосфамид добавляют на 2-й день введения метипреда (разводят в одном флаконе с метипредом) из расчета 15-20 мг/кг или 1000 мг/м², вводят однократно.
- ✓ ГКС используются для внутрисуставного введения (дипроспан, кеналог). Выполняют не более двух внутрисуставных инъекций ГКС в один сустав в течение года.
- ✓ Прием ГКС ассоциирован с развитием многих побочных эффектов, которые требуют тщательного контроля и соблюдения рекомендаций, позволяющих минимализировать риск их развития.

Биологическая терапия проводится ЛС, воздействующими на клеточно-молекулярные механизмы болезни. Биологические ЛС блокируют специфические пути и сигналы воспалительного процесса, оказывают избирательное повреждающее действие на специфические клетки-мишени, минимально негативно влияя при этом на нормальные ткани и органы хозяина.

Согласно определению Европейского агентства по ЛС (European Medicines Agency, ЕМА) *биотехнологическое ЛС* – это иммунобиологическое лекарство, произведенное с помощью генно-инженерных методов технологии рекомбинантной ДНК, или метода контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, или метода гибридизации моноклональных антител.

Группы иммунобиологических ЛС для лечения РА

Ингибиторы ФНО-α:

- инфликсимаб (Ремикейд) – химерное моноклональные антитела к ФНО- α ;
- адалимумаб (Хумира) - гуманизированное моноклональное антитело к ФНО- α ;
- голимумаб (Симпони) – полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО- α ;
- цертолизумаб пегол (Симзия) – пегилированный Fab-фрагмент к ФНО- α ;
- этанерцепт (Энбрел) – гуманизированный растворимый рецептор к ФНО- α .

Антицитокины:

- анакинра (Кинерет) - антагонист ИЛ-1 рецептора;
- тоцилизумаб (Актемра) – гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к растворимому/фиксированному рецептору ИЛ-6;
- сарилумаб (Кевзара) – человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6.

Анти-В-клеточная терапия (анти-CD20) - ритуксимаб (Мабтера) – химерное моноклональное антитело.

Анти-Т-клеточный блокатор костимуляционных молекул CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) - абатацепт (Оренсия) – моноклональное антитело к CD80/CD86.

Показания для назначения ГИБП при РА

ГИБП назначаются при недостаточном эффекте монотерапии метотрексатом или комбинированной терапии метотрексата с другими БПВП, которые необходимо использовать в адекватных дозах в течение \geq 3-х месяцев.

Эффективность иммунобиологических ЛС. У 70-80% пациентов достигается хороший контроль заболевания, в 50% случаев - клиническая ремиссия, обратное развитие патологических изменений в суставах.

Безопасность иммунобиологических ЛС. Назначение ГИБП может сопровождаться:

- угнетением противоинфекционного иммунитета (развитие бактериальных и грибковых инфекций, реактивация скрытого туберкулеза);
- угнетением противоопухолевого иммунитета;
- развитием аллергических реакций;

- увеличением риска развития аутоиммунных синдромов и аутоиммунных заболеваний (описано около 50 нозологических форм аутоиммунных заболеваний на фоне применения ГИБП).

Для усиления эффекта лекарственной терапии и уменьшения иммуногенности ГИБП целесообразно сочетать с метотрексатом.

Ингибиторы ФНО- α

- Являются основными ГИБП, используемыми при лечении РА. ФНО- α - провоспалительный цитокин, продуцируется моноцитами, макрофагами, тучными клетками, активированными Т-лимфоцитами. ФНО- α оказывает следующие биологические эффекты у пациентов с РА: стимулирует синтез ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8; индуцирует ангиогенез; способствует интенсивной пролиферации и росту паннуса; запускает иммунный ответ, который индуцирует трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины; индуцирует образование гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора; способствует дегрануляции тучных клеток; стимулирует синтез металлопротеиназ, которые оказывают деструктивное влияние на внутрисуставной хрящ и суставные поверхности костей; активирует остеокласты, повреждающие костную ткань.
- Используются либо в виде монотерапии, либо в сочетании с метотрексатом.
- Имеют быстрое начало действия, которое наблюдается уже в течение первых 2-4 недель. Полный эффект от использования ингибиторов ФНО- α развивается в течение 3-6 месяцев.
- Противопоказаны пациентам с активной инфекцией, гиперчувствительностью к данным ЛС, при наличии хронического гепатита В.

Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело против ФНО- α , на 25% состоит из мышинового и на 75% из человеческого IgG1. Инфликсимаб обладает высоким сродством к ФНО- α и образует устойчивый комплекс как с растворимой, так и с мембранассоциированными формами человеческого ФНО- α , что сопровождается угнетением его функциональной активности. Также действие инфликсимаба ассоциировано с активацией апоптоза активированных Т-лимфоцитов. Инфликсимаб вводят внутривенно капельно однократно в течение двух часов в дозировке 3 мг/кг массы тела. Затем инфликсимаб назначают через 2, 6 и 8 недель, потом каждые 8

недель. Длительность применения устанавливаются индивидуально, в зависимости от показаний и схемы проводимой терапии.

Адалимумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом к ФНО- α . Адалимумаб может назначаться в виде монотерапии, а также возможно назначение комбинации адалимумаба с БПВП. Адалимумаб вводят подкожно в область живота или переднелатеральную поверхность бедра в дозировке 40 мг один раз в 1-2 недели.

Цертолизумаба пегол представляет собой пегиллированный Fab-фрагмент полностью гуманизированного моноклонального антитела против ФНО- α . Цертолизумаба пегол назначается в начале терапии в дозе 400 мг (две подкожные инъекции по 200 мг в один день на 1-й, 2-й и 4-й неделе лечения). Затем по 200 мг каждые две недели или по 400 мг каждые четыре недели.

Голимумаб полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1 к ФНО- α . Голимумаб имеет высокое сродство к растворимой форме ФНО- α , которое выше в 2,4 и 7,1 раза в сравнении с инфликсимабом и адалимумабом соответственно. Применяется в дозировке 50 мг один раз в месяц в один и тот же день. У пациентов с массой тела больше 100 кг, если отсутствует адекватный терапевтический эффект после выполнения 3-4 инъекций, возможно увеличение дозировки до 100 мг в месяц. Если же эффект отсутствует и в дозировке 100 мг в течение 12-14 недель, то необходимо рассмотреть целесообразность дальнейшего использования голимумаба.

Этанерцепт является растворимым рецептором p75 к ФНО- α , который соединен с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина IgG1. В отличие от остальных ингибиторов ФНО- α может блокировать не только ФНО- α , но и ФНО- β (лимфотоксин). Этанерцепт не образует прочных комплексов с мембранными молекулами и не вызывает апоптоза соответствующих клеток (Т-лимфоциты, макрофаги), на которых находятся данные молекулы. В связи с этим при использовании этанерцепта риск развития туберкулеза легких значительно снижается. Этанерцепт при РА вводится подкожно по 25 мг два раза в неделю (дважды в неделю с интервалом в 3-4 дня) или по 50 мг один раз в неделю. Введение этанерцепта два раза в неделю связано с достижением в два раза более высоких равновесных концентраций.

Антицитокины

Анакинра является искусственно синтезируемым селективным антагонистом рецептора ИЛ-1. Блокада рецептора ИЛ-1 сопровождается уменьшением воспаления и разрушения хрящевой ткани при ревматоидном артрите. Анакинру вводят подкожно по 100 мг один раз в сутки. Длительность терапии в настоящее время не установлена.

Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6. Тоцилизумаб вводится внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в месяц. Каждому пациенту доза рассчитывается индивидуально в зависимости от массы тела. Не рекомендуется превышать дозу тоцилизумаба более 800 мг на одну инфузию у пациентов, у которых масса тела более 100 кг. Перед введением лекарственное средство разводят в растворе 0,9% натрия хлорида, вводят в течение одного часа. Тоцилизумаб используется при неадекватном терапевтическом эффекте на БПВП, ингибиторы ФНО- α , или при их непереносимости.

Анти-В-клеточная терапия

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, обладающее специфичностью против трансмембранных рецепторов CD20. Ритуксимаб относится к IgG1. Его молекула содержит мышинные переменные фрагменты легких и тяжелых цепей и человеческий постоянный сегмент. Рецептор CD20 участвует в регуляции всех стадий созревания В-лимфоцитов. Механизм действия ритуксимаба разворачивается за счет взаимодействия Fab-фрагмента с CD20-антигеном на лимфоцитах, затем при участии Fc-домена индуцируются иммунологические реакции, которые сопровождаются лизисом В-клеток. Введение ритуксимаба приводит к быстрому истощению CD20-положительных В-клеток в периферической крови. Через 6–9 месяцев количество В-лимфоцитов начинает восстанавливаться, возвращаясь к норме к 12 месяцам после завершения лечения ритуксимабом. Использование ритуксимаба связано с развитием стойкой гипогаммаглобулинемии после повторных курсов, однако это не приводит к резкому увеличению частоты инфекционных осложнений. Ритуксимаб вводится внутривенно капельно в дозировки 1000 мг на 1 и 15 день. Далее инфузии повторяют один раз в шесть месяцев.

Введение ритуксимаба осуществляют после премедикации метилпреднизолоном (100-250 мг метилпреднизолона внутривенно капельно за 30-60 минут до инфузии ритуксимаба) и антигистаминными

ЛС (хлоропирамина гидрохлорид 20 мг внутримышечно) для снижения риска развития «синдрома высвобождения цитокинов».

Противопоказанием для назначения ритуксимаба является наличие положительной внутрикожной туберкулиновой пробы, инфицирование вирусом гепатита В, снижение в сыворотке крови IgG, нейтропения.

Анти-Т-клеточная терапия

Абатацепт представляет собой белковую молекулу, состоящую из внешнего домена цитотоксического антигена-4 Т-лимфоцитов (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 – CTLA-4), связанного с модифицированным Fc фрагментом человеческого IgG. Абатацепт является модулятором костимуляции взаимодействия CD80 и CD86 на антиген-презентирующих клетках с CD28 на Т-лимфоцитах. Связывание CTLA4-Ig с CD80/86 обеспечивает механизм отрицательной обратной связи, который приводит к дезактивации Т-клеток. Абатацепт используется для лечения РА в случае неадекватного ответа на терапию ингибиторов ФНО-α. Абатацепт назначается по 500-1000 мг (в зависимости от массы тела) внутривенно в виде инфузии в течении 30 минут на 1-й, 2-й и 4-й неделе, а затем – ежемесячно.

Принципы терапии ГИБП

- ✓ Если первый ингибитор ФНО-α оказался недостаточно эффективным, то назначают другой ингибитор ФНО-α, или метотрексат (у пациентов, которые ранее не принимали метотрексат).
- ✓ Если же два ЛС из группы ингибиторов ФНО-α оказались недостаточно эффективны, то назначают ГИБП с другим механизмом действия (абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб).
- ✓ Первым ГИБП можно назначить абатацепт, или ритуксимаб, или тоцилизумаб пациентам, резистентным к стандартным БПВП.
- ✓ В случае резистентности к абатацепту, ритуксимабу или тоцилизумабу возможно назначение любого ГИБП или БПВП, который ранее не применялся.
- ✓ Пациентам с РА, у которых имеется ревматоидный фактор и/или АЦЦП, внесуставные проявления РА, или противопоказания к назначению ингибиторов ФНО-α, лучше назначать ритуксимаб. Для поддержания эффекта необходимо проводить повторные курсы ритуксимабом через 6 месяцев после предыдущего курса.
- ✓ При развитии множественной лекарственной резистентности может применяться одновременная терапия ритуксимабом в низких дозах и

ингибиторами ФНО-α (этанерцепт и адалимумаб).

Прогностические маркеры оценки эффективности биологических лекарственных средств

В настоящее время активно изучаются концентрации ряда биомаркеров для прогнозирования ответа на терапию ГИБП при РА, что способствует персонифицированному ее выбору. Так, высокий базальный уровень IgM РФ ассоциирован с хорошим ответом на ритуксимаб, тоцилизумаб. При АЦЦП-позитивном РА получены лучшие эффекты терапии метотрексатом, абатацептом, инфликсимабом, тоцилизумабом, ритуксимабом по сравнению с АЦЦП-негативным РА. Идентифицирован профиль из 24 аутоантител и цитокинов для прогнозирования ответа на терапию этанерцептом у пациентов с РА. Эффективность терапии этанерцептом и голимумабом выше у пациентов с высоким базальным уровнем СРБ в сыворотке крови; базальные сывороточные уровни СЗ, гиалуроновой кислоты, ИЛ-6, ИЛ-8, миелопероксидазы ассоциируются с эффективностью голимумаба.

Продолжительность терапии РА

- Необходимо регулярно оценивать данные об активности заболевания:
 - ✓ у пациентов с умеренной/высокой степенью активности – ежемесячно,
 - ✓ у пациентов со стойкой низкой активностью или в состоянии ремиссии 1 раз в 3–6 месяцев.
- Лечение РА направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Пересмотр терапии необходимо осуществлять не реже 1 раза в 3 месяца.
- При достижении ремиссии РА в первую очередь отменяются ГКС, затем снижается доза биологических ЛС с их полной отменой, затем сокращается объем базисной терапии путем титрования дозы БПВП.

Перспективы терапии аутоиммунных ревматических заболеваний

Для лечения РА применяются биосимиляры (биоаналоги, *similar biological medicinal product*) – это биотехнологические ЛС, схожие, но не идентичные по молекулярной структуре с оригинальными ГИБП. Они регистрируются после истечения срока действия патента оригинального ЛС. Биосимиляры не являются копиями оригинальных биологических ЛС, так как ГИБП имеют в своем составе молекулу большого размера и

сложного состава, которую невозможно в точности повторить. По определению Всемирной организации здравоохранения «биоаналог – биотерапевтический продукт, сходный по качеству, безопасности и эффективности с лицензированным «референтным» биотерапевтическим продуктом». Стоимость лечения 1 пациента в год ГИБП составляет от 10 до 30 тыс. долларов, тогда как биосимиляры примерно на 30% дешевле. На разных этапах клинических испытаний в настоящее время находятся биоаналоги инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба, ритуксимаба. В 2013 в Республике Беларусь зарегистрирован первый биоаналог инфликсимаба – Фламмэгис.

Разрабатываются новые биологические ЛС для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Некоторые из новых биологических препаратов уже используются для лечения псориаза, псоритической артропатии (устекинумаб (Стелара) – моноклональное антитело против ИЛ-12/ИЛ-23; секукинумаб (Косентикс) – моноклональное антитело против ИЛ-17А), анкилозирующего спондилита (секукинумаб), юношеского (ювенильного) артрита, подагры (канакинумаб (Иларис) – полностью человеческое моноклональное антитело против ИЛ-1бета).

Ведутся разработки парентеральной и пероральной иммунотерапии антигенами с целью индукции Foxp3+Т-регуляторных клеток при РА, системном склерозе, язвенном колите, сахарном диабете 1 типа.

4. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка – хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии с генетической предрасположенностью, характеризующееся гиперпродукцией многочисленных аутоантител к различным структурам ядра клеток и иммунных комплексов, развитием иммуновоспалительного процесса в различных органах и тканях.

- Распространенность СКВ – 4-250 случаев на 100 000 населения.
- Соотношение женщин с СКВ к мужчинам: 8:1 – 10:1.
- Начало заболевания в возрасте 14-40 лет.
- Пик заболеваемости отмечается в возрасте 15-25 лет.

Код по МКБ-10

- М.32 Системная красная волчанка
 - ✓ М32.0 Лекарственная системная красная волчанка
 - ✓ М32.1 Системная красная волчанка с поражением других органов или систем
 - ✓ М32.8 Другие формы системной красной волчанки
 - ✓ М32.9 Системная красная волчанка неуточненная

Этиология и иммунопатогенез СКВ

- Гены HLA-A1, B8, HLA-DR2, HLA-DR3 и др., гены Ig, Т-клеточных рецепторов.
- Иммунологические факторы – нарушение регуляторного механизма и срыв периферической толерантности:
 - ✓ генетически детерминированный полиморфизм Т-клеточных рецепторов и Fc-рецепторов IgG (FcγRIIA);
 - ✓ нарушение функции Т-регуляторных клеток;
 - ✓ нарушение апоптоза лимфоцитов;
 - ✓ накопление антител против антигенов клеток, приводящее к развитию антителозависимых цитотоксических реакций;
 - ✓ образование иммунных комплексов и, как следствие, развитие васкулитов;
 - ✓ дефицит ранних компонентов комплемента – C2, C4.
- Гормональные факторы.
- Факторы окружающей среды (ультрафиолетовое облучение).
- Микробные факторы (вирусы, вакцинация).
- Лекарственные средства (гидралазин, изониазид, прокаинамид).

Клиника СКВ

Системная красная волчанка – заболевание с поражением многих органов и систем (таблица 12).

Таблица 12 – Клиническая характеристика системной красной волчанки

Локализация поражений	Симптомы
<i>Общие проявления</i>	Слабость, лихорадка, снижение веса (80% случаев)
<i>Кожа и слизистые оболочки</i>	Часто (20-50% случаев): сыпь в виде «бабочки», фотосенсибилизация, хронические дискоидные поражения, алоpecia, петехии, васкулит пальцев; менее часто (5-20%): язвы на слизистых оболочках и конечностях, крапивница, гиперпигментация, редко (менее 5%) – панникулит, зуд, желтуха, периорбитальный отек, буллы и др.
<i>Костно-мышечные симптомы</i>	Артралгии, артриты (90-100%), утренняя скованность (50%), тендинит, синовит (10%), миалгии (60%), миозит (5%)
<i>Поражение легких</i>	Плеврит (60%), интерстициальный фиброз (30%), пневмонит, легочная гипертензия
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	Перикардит адгезивный (20%), экссудативный (50%), миокардит (15%), эндокардит Либмана-Сакса (абактериальный), коронарит, инфаркт миокарда
<i>Желудочно-кишечные признаки</i>	Гепатомегалия (25%), спленомегалия (10%), гастропатии (10-20%), перитонит (редко), панкреатит (редко), тромбоз мезентериальных сосудов
<i>Поражение почек</i>	Нефрит (50%)
<i>Поражение нервной системы</i>	Мигрень (40%), психозы, судороги (5-10%), цереброваскулярные поражения, сенсорная периферическая нейропатия, поражение черепных нервов, органический мозговой синдром
<i>Поражение кроветворной системы</i>	Гемолитическая анемия (10-20%), лейкопения и лимфопения (50%), тромбоцитопения
<i>Другие признаки</i>	Синдром Шегрена, феномен Рейно, лимфаденопатия

Выделяют варианты течения СКВ: острое, подострое, хроническое.

Для *острого течения* характерно быстрое начало заболевания, выраженное повышение температуры тела, полиартрит, массивное поражение кожи и внутренних органов с развитием почечной, сердечной и легочной недостаточности, повреждение нервной системы, развитие полисерозитов, резкое снижение массы тела, наличие полицитемии и высокой СОЭ, высокой иммунологической активности с образованием большого количества антител, характерных для СКВ. При высокой степени активности СКВ может развиваться *волчаночный криз*, для которого

характерно возникновение функциональной недостаточности органов и систем.

При *подостром течении* наблюдается постепенное развитие СКВ в течение нескольких лет. Вначале развиваются конституциональные симптомы - снижение массы тела, общая слабость, незначительное повышение температуры. Полиорганная недостаточность развивается через 2-3 года от начала заболевания.

Хроническое течение развитием заболевания в течение 5-10 лет. Наблюдаются один или несколько симптомов — моно/олигоартрит, синдром Рейно, синдром Шегрена, гематологические изменения, поражение почек, нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной системы.

Диагностика СКВ

В таблице 13 представлены диагностические критерии СКВ Американской коллегии ревматологов (1997), [25].

Иммунологические тесты для диагностики СКВ

Определение антинуклеарных антител. АНА выявляются при СКВ в реакции непрямой иммунофлюоресценции на культуре эпителиальных клеток рака гортани человека (НИФ-HEp-2) у 95% в высоком титре 1:1280 и более (в низком позитивном титре 1:160 и выше у 3-5% здоровых людей, у 10-37% в возрасте старше 65 лет).

Антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (дсДНК)

✓ Антитела к дсДНК – *высокоспецифический* маркер СКВ. При других АРЗ выявляются очень редко ($\leq 5\%$ случаев) и в низких титрах.

✓ Частота обнаружения антител к дсДНК при СКВ – 70-90%, положительный результат ассоциирован с высоким риском поражения почек. Высокие титры антитела к дсДНК могут быть выявлены до развития развернутой картины СКВ.

✓ Характеризуются гомогенным типом свечения ядра HEp-2 клеток при выявлении антинуклеарного фактора. Норма для выявления антител методом НИФ (в качестве субстрата используется простейший микроорганизм *Crithidia lucilliae*) $< 1:10$, методом ИФА $< 10-20$ МЕ/мл; ДЧ – 57,3%, ДС – 97,4%.

✓ Часто коррелируют с активностью заболевания. Мониторинг концентрации антител к дсДНК важен для контроля эффективности терапии при СКВ (1 раз в 3 месяца).

Таблица 13 – Критерии Американской коллегии ревматологов для диагностики системной красной волчанки, 1997 (сокращенный вариант)

Критерий	Краткое описание
<i>Высыпания в скуловой области</i>	Пятнистая или папулезная сыпь на обеих щеках и переносице
<i>Дискоидная сыпь</i>	Эритематозные выпуклые пятна с участками кератоза и атрофическими рубцами, возникающие, прежде всего, на открытых участках кожи
<i>Повышенная светочувствительность (фотосенсибилизация)</i>	Сыпь, которая быстро появляется при воздействии солнечных лучей
<i>Изъязвления ротовой полости</i>	Безболезненные язвы ротовой полости или носоглотки
<i>Артрит</i>	Артрит (без эрозий) не менее 2-х периферических суставах (тугоподвижность, отечность, выпот)
<i>Серозиты</i>	Выявляется одно из следующих изменений: – плеврит (плевральные боли и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот, и/или утолщение плевральных листков) – перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или признаки перикардита при эхокардиографии).
<i>Нарушение работы почек</i>	Устойчивая протеинурия ($>0,5$ г/сут) и/или цилиндрурия (гиалиновые цилиндры, зернистые и эритроцитарные конгломераты)
<i>Неврологические нарушения</i>	Судороги или психозы, не связанные с метаболическими причинами или действием лекарств
<i>Гематологические нарушения</i>	Гемолитическая анемия (ретикулоцитоз, положительная проба Кумбса) и/или лейкопения $<4 \times 10^9$ /л, и/или лимфопения $<1,5 \times 10^9$ /л, и/или тромбоцитопения 100×10^9 /л)
<i>Иммунологические нарушения</i>	Положительный результат теста на LE-клетки или наличие анти-dsДНК-антител, или анти-Sm-антител, или ложноположительная реакция на сифилис
<i>Антиядерные антител</i>	Аномально высокий титр антинуклеарных антител (АНА) у пациента, не принимавшего лекарств, способных вызвать волчаночноподобный синдром
<p><i>Наличие 4-х из 11 критериев одновременно или их возникновение последовательно в ходе наблюдения является основанием для диагностирования СКВ.</i></p> <p><i>Выявление меньшего числа критериев не исключает диагноз СКВ.</i></p> <p><i>Для постановки диагноза обязательным является выявление одного из характерных иммунологических маркеров (чаще антител к dsДНК или анти-Sm-антител), но обязательно сочетание с каким-либо клиническим симптомом СКВ.</i></p>	

Антитела к Sm (Smith) антигену

✓ Антитела к Sm (Smith)-ядерному антигену - *высокоспецифический* маркер СКВ, норма при ИФА <25 ЕД/мл; ДЧ - 8-20%; ДС – 99%.

✓ Встречаются приблизительно у 20-30% пациентов с СКВ. Наличие антител связано с агрессивным течением СКВ, поражением

центральной нервной системы (ЦНС), развитием легочного фиброза поражения почек.

✓ Рекомендуется однократное определение антител к Sm-антигену, так как они не отражают динамику активности СКВ.

Антитела к SS-A/Ro (Sjogren syndrome A/Robert)

✓ Антитела к SS-A/Ro обнаруживаются в сыворотках 30-50% больных СКВ, 40-80% больных СШ, 30-40% больных РА.

✓ При СКВ положительные результаты тестирования встречаются у пациентов с фотосенсибилизацией, СШ, гиперпродукцией РФ, поражением легких, лимфопенией.

✓ Антитела к SS-A/Ro антигену встречаются у 98% матерей, дети которых страдают врожденной СКВ (дискоидная волчанка, поперечная атриовентрикулярная блокада, гепатит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения). Всем беременным с подозрением на АРЗ должно быть проведено исследование на наличие антител к SS-A/Ro-52 kDa и SS-B/La-48 kDa.

Антитела к SS-B/La (Sjogren syndrome B/Lane)

✓ Антитела к SS-B/La обнаруживаются у 20% больных СКВ, 40-50% больных СШ. Чаще всего наблюдаются в сочетании с антителами к SS-A/Ro. Комбинация антител встречается у 60% пациентов с перекрестным синдромом (СШ+СКВ).

✓ При СКВ антитела к SS-B/La ассоциируются с низкой частотой поражения почек.

✓ При беременности повышение уровня антител к SS-B/La служит прогностическим маркером развития полной поперечной блокады сердца у плода.

Антитела к малому ядерному рибонуклеопротеину (RNP/U1-RNP)

✓ Встречаются у 30% пациентов с СКВ (часто совместно с Sm антигеном), в 5% случаев СС, в 10% - при полимиозите.

✓ Изолированное выявление антител к U1-RNP в высоких титрах характерно для СЗСТ (ДЧ– 95-100%, ДС– 98%), (см. раздел «Антифосфолипидный синдром»).

✓ Определение антител U1-RNP используется для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием тяжелого поражения внутренних органов.

✓ У U1-RNP-позитивных матерей имеется высокий риск рождения ребенка с синдромом врожденной красной волчанки.

Антитела к фосфолипидам (кардиолипину, β 2-гликопротеину 1, волчаночному антикоагулянту, ложноположительная реакция Вассермана в течение 6 мес при отсутствии сифилиса) - у 1/3 пациентов с СКВ выявляются маркеры антифосфолипидного синдрома (см. раздел «Антифосфолипидный синдром»).

Антитела к нуклеосомам являются высокоспецифическими маркерами СКВ, лекарственной волчанки.

✓ Совокупная частота выявления антител к нуклеосомам при СКВ составляет 60-90%.

✓ Высокие титры антител к нуклеосомам характерны исключительно для пациентов с активной СКВ, сопровождающейся нефритом, их уровень положительно коррелирует с показателями активности заболевания.

Антитела к гистонам

✓ У 80% пациентов с СКВ обнаруживаются антитела к гистонам.

✓ Часто эти антитела выявляются у пациентов с лекарственной волчанкой при отсутствии анти-dsDNA, Sm-антител. Одновременное определение анти-dsDNA, Sm-антител и антител к гистонам позволяет проводить дифференциальную диагностику СКВ и лекарственной волчанки. Синдром лекарственной волчанки часто развивается при лечении фенитоином, хинидином, гидралазином, метилдопой, прокаинамидом, изониазидом. Отмена ЛС приводит к постепенному снижению и исчезновению антител в течение 6 месяцев.

✓ Антитела к гистонам в высоком титре можно обнаружить у пациентов с системной склеродермией, с аутоиммунным гепатитом.

Антитела к PCNA (proliferating cell nuclear antigen 1)

✓ Антитела к PCNA встречаются у 2-5% пациентов с СКВ, редко при РА. Выявление при СКВ сопряжено с поражением почек, ЦНС, тромбоцитопенией.

✓ При СКВ с поражением нервной системы антитела к PCNA встречаются изолированно без антител к дсДНК.

✓ Содержание антител коррелирует с активностью СКВ.

Антитела к Ribo P

✓ Антитела к рибосомальному белку Р высокоспецифичны для СКВ, обнаруживаются у 10-20% пациентов, часто совместно с антителами к Sm-антигену.

✓ Характерны (50-80% случаев) для СКВ с поражением ЦНС (депрессия, волчаночный психоз).

Обнаружена взаимосвязь с поражением кожи и слизистых оболочек при СКВ (дискоидные высыпания, фотосенсибилизация, афтозный стоматит), поражением печени.

Антитела к белку системы комплемента C1q - повышение уровня ассоциировано с волчаночным нефритом. Снижение уровней C3, C4, общей гемолитической активности комплемента указывает на активность СКВ.

ЛЕ-клетки (волчаночные клетки, lupus erythematoses cells – нейтрофильные лейкоциты, содержащие фагоцитированный гомогенный ядерный материал.) и антитела к односпиральной ДНК – неспецифичные для СКВ маркеры, часто обнаруживаются при других АРЗ, инфекциях, опухолях и др.

Иммунологические тесты для оценки прогноза и мониторингирования активности СКВ:

- Антитела к dsДНК – часто коррелируют с активностью заболевания.
- Антитела к C1q – повышение уровня ассоциировано с волчаночным нефритом.
- Общая гемолитическая активность комплемента - может снижаться при активном течении СКВ.

Диагностика органной патологии при СКВ включает выполнение следующих исследований:

- Общий анализ крови.
- Общий анализ мочи, проба по Зимницкому, проба Реберга, определение суточной протеинурии.
- Биохимический анализ крови: СРБ, фибриноген, общий белок и белковые фракции, билирубин, холестерин, мочевины, креатинин, электролиты.
- Коагулограмма.
- Рентгенография легких.
- Рентгенография пораженных суставов.
- Электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография.
- Спирометрия.
- УЗИ плевральных, брюшной полости, печени, селезенки, почек.
- МРТ или др. виды томографии головного мозга.
- Биопсия кожно-мышечного лоскута, биопсия почек.

В 2012 году предложены диагностические критерии SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), состоящие из 11 клинических и 6 иммунологических критериев (таблица 14).

Таблица 14 – Диагностические критерии СКВ (SLICC, 2012), [14, 20]

Клинические критерии

1. Острое, активное поражение кожи

- Волчаночная сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
- Буллезные высыпания
- Токсический эпидермальный некролиз
- Макулопапулезная волчаночная сыпь
- Фотодерматит (в отсутствие дерматомиозита)
- Подострая кожная волчанка (неиндуративная псориаформные и/или кольцевидные полициклические повреждения, разрешающиеся без рубца, иногда может оставаться поствоспалительная депигментация или телеангиоэктазии)

2. Хронические поражения кожи

- Классическая дискоидная сыпь: локализованная (выше шеи), генерализованная (выше и ниже шеи)
- Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
- Панникулит
- Поражение слизистых оболочек
- Отечные эритематозные бляшки на туловище
- Капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
- Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap-синдром (перекрестный синдром)

3. Язвы слизистых ротовой полости (небо, щеки, язык), носовой полости (при отсутствии других причин, таких как васкулит, болезнь Бехчета, вирус герпеса, воспалительные заболевания кишечника, острая еда, реактивный артрит)

4. Алопеция, не приводящая к формированию рубцов (диффузное уменьшение волос или волосы недолговечны с видимыми повреждениями), при исключении побочного действия лекарств, интоксикации, андрогенной алопеции

5. Артрит: синовит двух и более суставов, характеризующийся выпотом и припуханием или утренняя скованность более 30 минут

6. Серозит: плеврит (плевральный выпот или шум трения плевры) более 1 дня; перикардит (перикардальная боль - в положении лежа, усиливается при подъеме тела, перикардальный выпот или шум трения перикарда, или ЭКГ-признаки перикардита) более 1 дня

7. Поражение почек: стойкая протеинурия более 0,5 г/сут или цилиндрурия (эритроцитарные, канальцевые, гранулярные, смешанные), гематурия >5 эритроцитов в п/зр

8. Поражение ЦНС: судороги, психозы, мононеврит/полиневрит, миелит, периферическая или центральная нейропатия, острое нарушение сознания

9. Гемолитическая анемия

10. Лейкопения: менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии других причин - синдром Фелти, лекарства, портальная гипертензия, лимфопения менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в отсутствие ГКС, лекарств, инфекции

11. Тромбоцитопения: менее $100 \times 10^9/\text{л}$ однократно при отсутствии других известных причин – лекарства, портальная гипертензия, тромбоцитопеническая пурпура

Иммунологические критерии

- ANA – уровень выше референтных значений лаборатории
- Anti-dsDNA - уровень выше референтных значений лаборатории
- Anti-Sm –антитела к ядерному антигену Смита
- Позитивные антифосфолипидные антитела, определенные в любом из следующих случаев:
 - ✓ положительный тест волчаночного антикоагулянта
 - ✓ ложноположительный ИФА на сифилис
 - ✓ средний или высокий титр волчаночных антител (IgA, IgG, или IgM)
 - ✓ положительный тест к анти - $\beta 2$ – гликопротеину 1 (IgA, IgG, или IgM)
- Низкие фракции комплемента: низкий C3, низкий C4, низкий CH 50
- Положительная прямая реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии

Для установления диагноза СКВ должно быть 4 критерия:

- 1-й вариант: один клинический и один иммунологический (любой из: антитела к dsДНК, АНФ, Sm, АКЛ, C3, C4);
- 2-й вариант: нефрит, подтвержденный биопсией, с наличием АНФ или антител к dsДНК.

Определение активности заболевания является обязательной составляющей при назначении лечения. При расчете индекса активности СКВ проводится оценка степени повреждения органов, качества жизни пациента, учитывается наличие сопутствующих заболеваний, побочных эффектов проводимой иммуносупрессивной терапии.

Согласно рекомендациям EULAR (2010) с целью стандартизации активности СКВ используются валидизированные опросники:

- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), 1992;
- Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), 1989;
- European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), 1992;
- Lupus Activity Index, (LAI) 1992;
- Classic British Isles Lupus Assessment Group Index (Classic BILAG), 1993.

Чаще применяется индекс активности SLEDAI, который включает 24 показателя (16 клинических и 8 лабораторных параметров). Каждому признаку в зависимости от его значимости присвоено от 1 до 8 баллов. Максимальное количество баллов - 105. При оценке активности по данному индексу необходимо отмечать признаки СКВ, которые были у пациента в течение 10 предыдущих дней до проведения осмотра.

Выделяют следующие степени активности СКВ в соответствии с индексом активности SLEDAI:

- ✓ нет активности – SLEDAI 0 баллов;
- ✓ низкая степень активности – SLEDAI 1–5 баллов;
- ✓ средняя степень активности – SLEDAI 6–10 баллов;
- ✓ высокая степень активности – SLEDAI 11–19 баллов;
- ✓ очень высокая степень активности – SLEDAI >20 баллов.

Если пациент на следующем визите по индексу активности SLEDAI набирает на 3-12 баллов больше, чем на предыдущем, то это говорит о наличии умеренного обострения, а если больше 12 баллов, то это расценивается как тяжелое обострение.

В таблице 15 представлена клинико-лабораторная характеристика степеней активности СКВ, предложенная Насоновой В.А.

Примеры формулировки диагноза

1. Системная красная волчанка, острое течение, активность III степени (SLEDAI 16), с поражением кожи («бабочка», капиллярит, дискоидная волчанка), суставов (полиартрит), серозных оболочек (двусторонний плеврит, перикардит), сердца (диффузный миокардит, эндокардит Либмана-Сакса, хроническая сердечная недостаточность IIА, функциональный класс II), почек (диффузный гломерулонефрит, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, С3а), нервной системы (церебральный васкулит с эпилептиформным синдромом).
2. Системная красная волчанка, подострое течение, активность II степени (SLEDAI 8), с поражением кожи («бабочка», капилляриты), суставов (артралгии), сердца (недостаточность митрального клапана I степени, хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс I), почек (гломерулонефрит с минимальным мочевым синдромом (субклиническая протеинурия), хроническая болезнь почек, стадия C1).
3. Системная красная волчанка, хроническое течение, активность I степени, с поражением кожи (дискоидная волчанка), суставов (артралгии), синдром Шегрена, синдром Рейно.

Таблица 15 – Клинико-лабораторная характеристика степеней активности системной красной волчанки (Насонова В.А., 1972-1986 гг.)

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела	38° и выше	Ниже 38°	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Поражение кожи	«Бабочка» и эритема волчаночного типа, капилляриты	Экссудативная эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый	Подострый	Деформирующий, артралгии
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Диффузный	Очаговый	Кардиосклероз, дистрофия миокарда
Эндокардит	Поражение многих клапанов	Поражение одного (обычно митрального) клапана	Недостаточность митрального клапана
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Пневмонит	Острый (васкулит)	Хронический (межуточный)	Пневмофиброз
Нефрит	Нефротический синдром	Нефротический или мочевого синдром	Хронический гломерулонефрит
Нервная система	Острый энцефалорадикулоневрит	Энцефалоневрит	Полиневрит
Кризисы (гемолитические, нефротические, надпочечниковые)	+	-	-
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100-110	120 и более
СОЭ, мм/ч	45 и более	30-40	16-20
Фибриноген, г/л	6 и более	5	5
Альбумины, %	30-35	40-45	48-60
α ₂ -глобулины, %	13-17	11-12	10-11
γ-глобулины, %	30-40	24-25	20-23
LE – клетки	5:1000 лейкоцитов и более	(1-2): 1000 лейкоцитов	Единичные или отсутствуют
Антинуклеарные антитела, титры	1:128 и выше	1:64	1:32
Тип свечения	Периферический	Гомогенный и периферический	Гомогенный
Антитела к dsДНК, титры	Высокие	Средние	Низкие

Лечение СКВ [5, 7, 9, 23, 25]

Общие рекомендации

- Фотопротекция: использование кремов с солнцезащитным фактором SPF15 (Sun Protection Factor) и более.
- Пища с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, кальция и витамина D.
- Лечение сопутствующих инфекций, вакцинация.
- Отказ от курения.
- Нежелателен прием пероральных контрацептивов, проведение заместительной гормональной терапии.
- Избегать стрессовых ситуаций.
- Поддерживать нормальную массу тела.

Медикаментозная терапия

Терапия СКВ проводится с использованием ГКС, цитостатиков, аминокислотных и биологических ЛС.

Различают индукционную и поддерживающую терапию.

Глюкокортикостероиды

- Назначение ГКС является обязательным при СКВ.
- *Индукционная терапия ГКС* проводится различными дозами, выбор которых определяется степенью активности СКВ:
 - ✓ < 10 мг/сут преднизолона при низкой активности;
 - ✓ 10-40 мг/сут – при умеренной активности минимально в течение 3-4 недель;
 - ✓ 1 мг/кг/сут и более - при высокой активности в течение 4-12 недель.
- При снижении активности переходят на *поддерживающую терапию ГКС*, постепенно снижая их дозу после улучшения самочувствия пациента и нормализации лабораторных показателей. Уменьшают дозу на по 1 мг в 7-10 дней, стремясь к приему 5-7,5-10 мг/сутки. Лечение длительное (многие годы).
- *Пульс-терапия ГКС* показана при высокой активности СКВ, тяжелых висцеральных поражениях, катастрофическом антифосфолипидном синдроме:
 - ✓ Метилпреднизолон 15-20 мг/кг (обычно 500-1000 мг метилпреднизолона) разводят в 100-250 мл 0,9% раствора

натрия хлорида или 5% глюкозы, вводят внутривенно капельно в течение 30 минут 3 дня подряд;

- ✓ на 2-й день: циклофосфамид 0,5-1,0 г/м² внутривенно капельно 1 раз в месяц в течение 6 месяцев, затем 1 раз каждые 3 месяца в течение 18-24 месяцев.

- *Комбинированная пульс-терапия ГКС и цитостатиками* проводится при недостаточной эффективности монотерапии высокими дозами ГКС:

- ✓ на 2-й день пульс-терапии ГКС: циклофосфамид 0,5-1,0 г/м² внутривенно капельно в течение 35-45 минут;
- ✓ программная комбинированная пульс-терапия проводится 1 раз в месяц в течение 6 месяцев по методике пульс-терапии, затем 1 раз каждые 3 месяца в течение 2-х лет.

Аминохинолиновые ЛС

Аминохинолиновые ЛС назначаются всем пациентам с СКВ, если у них отсутствуют противопоказания для данной терапии.

Используются для длительного применения при невысокой активности воспалительного процесса, хроническом течении СКВ, с преимущественным поражением кожи и суставов. Снижают активность заболевания, риск развития кардиоваскулярных поражений, поражений почек. Назначаются для предупреждения рецидивов при снижении дозы ГКС или отмене циклоспорина. В сочетании с антиагрегантами назначают для профилактики тромботических осложнений.

- Гидроксихлорохин (иммард) 200-400 мг/сут. Гидроксихлорохин может применяться при вероятной СКВ.
- Хлорохин (делагил) 250-500 мг в день в течение 6-12 месяцев.

Цитостатики

Цитостатики назначаются дополнительно к ГКС при прогрессирующем течении, высокой активности заболевания (нефрит, поражение ЦНС, полисерозит, пневмонит, альвеолит). Индукционная терапия проводится в течение 3-6 месяцев, по достижению эффекта переходят к приему поддерживающих доз. Назначается один из следующих ЛС или их комбинация:

- Циклофосфамид 1-2 мг/кг/сут перорально, или внутривенно в дозе 0,5–0,75 мг/м² на введение 1 раз в 2 нед, или 500–1000 мг/м² на введение 1 раз/мес., или в дозе 15 мг/кг на введение 1 раз в 2 нед, поддерживающая доза 50-100 мг в сутки длительно. Необходимо мониторирование общеклинических лабораторных показателей через

7-9 дней после каждого внутривенного введения, и 1 раз в 7 дней при приеме внутрь. При уменьшении числа лейкоцитов в периферической крови менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают. Появление признаков геморрагического цистита является абсолютным противопоказанием для продолжения лечения циклофосфамидом.

- Азатиоприн 2-4 мг/кг/сут, поддерживающая доза 2 мг/кг/сут.
- Микофеналата мофетил 2-3 г/сут, поддерживающая доза 1-2 г/сут. Применяется при умеренной или высокой активности СКВ.
- Метотрексат – 7,5-15 мг/нед.
- Реже циклоспорин $\leq 5 \text{ мг/кг}$ массы тела в сутки.

Цитостатики применяются в качестве *поддерживающей терапии* в сочетании с пероральным приемом ГКС. Назначают при нетяжелых, непочечных вариантах СКВ с резистентными кожным и мышечно-суставным синдромами для более быстрого достижения ремиссии. Назначение цитостатиков позволяет использовать низкие дозы ГКС.

Нестероидные противовоспалительные ЛС коротким курсом показаны при артралгиях, миалгиях, серозитах. Выбирают НПВС с низким риском осложнений, учитывают коморбидную патологию пациента, наличие АФС.

Антикоагулянты, антиагреганты назначают при вторичном антифосфолипидном синдроме (см. раздел «Антифосфолипидный синдром»).

Иммуноглобулины для внутривенного введения

Показания для назначения: поражения ЦНС, тромбоцитопении, бактериальные инфекции, АФС, снижение уровня Ig при лечении ритуксимабом, резистентность к терапии ГКС в сочетании с иммунодепрессантами при высокой активности СКВ.

Доза: 1–2 г/кг массы тела на курс, для лечения инфекционных осложнений – в дозе 0,4–0,5 г/кг на курс.

Биологические лекарственные средства

- Показания: неконтролируемая активность СКВ (неэффективность ГКС в сочетании с иммунодепрессантами при геморрагическом альвеолите, быстро прогрессирующем поражении почек, ЦНС, тромбоцитопении и др. жизнеугрожающих состояниях);

- Ритуксимаб (Мабтера) – антитела к CD20 – рецептору В-лимфоцитов. Доза: 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4-х недель, или по 750мг/м² с интервалом 2 недели.
- Белимумаб (Бенлиста) – человеческие моноклональные антитела к BLyS (В-лимфоцитарный стимулятор или В-клеточный фактор активации), блокируют активацию В клеток. Первые 3 инфузии (0-14-28 день) по 10 мг/кг веса, далее по 10 мг/кг ежемесячно в течение не менее 6 месяцев.
- Анакинра – антагонист рецептора ИЛ-1 применяют при симптомах артрита.

Экстракорпоральные методы терапии (плазмаферез, реже гемосорбция) показаны при быстропрогрессирующем гломерулонефрите, АФС, генерализованном васкулите с поражением кожи и внутренних органов, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, тяжелых поражениях ЦНС.

Синхронная интенсивная терапия: плазмаферез + комбинированная пульс-терапия (ГКС в сочетании с цитостатиками). Плазмаферез (3-6 процедур) проводят ежедневно или через день, с эксфузией 20-30 мл/кг веса плазмы. После окончания плазмафереза рекомендуется введение внутривенного иммуноглобулина в дозах 0,5-1,0 г/кг.

При отсутствии эффекта в течение первых 3-4 дней от начала синхронной интенсивной терапии при жизнеугрожающем поражении ЦНС дополнительно назначают Ритуксимаб по 500-1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза 2000 мг).

Дополнительно при СКВ по показаниям применяют:

- антибиотики широкого спектра действия,
- противовирусные ЛС,
- анаболические гормоны,
- мочегонные ЛС,
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),
- периферические вазодилататоры и др.

Беременность у пациентов с СКВ. Можно применять гидроксихлорохин, низкие дозы аспирина, преднизолон. Метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил оказывают тератогенное действие. Тератогенный эффект азатиоприна в дозах не более 2 мг/кг считается минимальным.

Оценка эффективности терапии при СКВ. Выполняется через 1 неделю, 1 и 3 месяца, далее каждые 6 месяцев. На любом этапе лечения должна быть проведена коррекция терапии при ее неэффективности и/или непереносимости.

5. АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, обусловленное увеличением образования аутоантител к фосфолипидсвязывающим белкам, которое характеризуется рецидивами артериальных и/или венозных тромбозов, и/или патологией беременности (привычное невынашивание беременности, гибель плода, задержка внутриутробного развития плода, преэклампсия и др.), тромбоцитопенией, инсультом и другими клиническими симптомами.

У 1-5% здоровых людей определяются антифосфолипидные антитела (АФЛА), в высоком титре – менее чем у 0,2%.

Распространенность АФС – 40-50 случаев на 100 000 населения. АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (5:1), обычно в возрасте около 35 лет.

Во время беременности антифосфолипидные антитела выявляют у 2–11% (в среднем у 5%) здоровых женщин. Привычное невынашивание беременности ассоциировано с АФС в 27–42% случаев.

Классификация АФС

Выделяют следующие формы АФС:

- первичный АФС
- вторичный АФС
- катастрофический АФС
- серонегативный АФС
- вероятный или преАФС

Первичный АФС – самостоятельная нозологическая форма.

Вторичный АФС возникает при заболеваниях, сопровождающихся гиперпродукцией аутоантител - СКВ, СС/ССД, РА и др., злокачественных новообразованиях, лимфопролиферативных заболеваниях, на фоне острых и хронических инфекций, при приеме некоторых ЛС (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.). Чаще всего АФС ассоциирован с СКВ – около 30% пациентов имеют антитела к кардиолипину, у 25% определяется волчаночный антикоагулянт. АФС при СКВ может быть первым проявлением заболевания приблизительно у 8% пациентов.

Катастрофический вариант АФС характеризуется распространенным тромбозом с поражением множества внутренних органов, смертностью около 50%.

Серонегативный АФС устанавливается при наличии клинических проявлений, ассоциированных с АФС, но не включенных до настоящего времени в диагностические критерии (сетчатое ливедо, кожные язвы, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, поражения клапанов сердца, нефропатия, когнитивные нарушения и др.). Серонегативность может быть объяснена несовершенством лабораторной диагностики, или исчезновением антител к фосфолипидам с течением времени, или наличием других коагулопатий.

Вероятный АФС (или преАФС), описанный в 2005 году, характеризуется бессимптомным носительством антифосфолипидных антител. АФС исключают, если в течение менее 12 недель или более 5 лет выявляются только антифосфолипидные антитела без клинических проявлений, или имеются клинические проявления АФС без антител к фосфолипидам.

Код МКБ 10: Д68. Другие нарушения свертывания крови.

Д68.6. Другая тромбофилия. Антифосфолипидный синдром.

Этиология, патогенез АФС

Рассматривается роль различных бактериальных и вирусных инфекций в качестве причины возникновения АФС. Существует генетическая предрасположенность к гиперпродукции антител к фосфолипидам, связанная с носительством антигенов HLA DR7, DR6, DR4, генетическим полиморфизмом β_2 -гликопротеина I.

При АФС появляются антитела к фосфолипидам, являющимся компонентами клеточных мембран тромбоцитов, клеток эндотелия, нервной ткани, а также к фосфолипидсвязывающим белкам, в норме предотвращающим чрезмерную активацию свертывания крови.

К антифосфолипидным антителам относятся:

- *Волчаночный антикоагулянт* - антитела класса IgG или IgM, способные *in vitro* подавлять фосфолипидзависимые коагуляционные реакции путем взаимодействия с фосфолипидным компонентом протромбиназы активаторного комплекса. При СКВ продукция волчаночного антикоагулянта ассоциируется, в отличие от результатов *in vitro*, не с кровоточивостью, а с парадоксальным увеличением частоты тромбозов.
- *Антитела к кардиолипину* – гетерогенная популяция антител (IgG, IgM, IgA), реагирующих с отрицательно заряженным фосфолипидом – кардиолипином, являющимся основным антигеном реакции Вассермана.

- *Антитела к β_2 -гликопротеину 1* – подавляют естественную антикоагулянтную и антиагрегантную активность β_2 -ГП 1. β_2 -гликопротеин 1 выступает в качестве кофактора (аутоантигена), необходимого для связывания АФЛА с фосфолипидами.

- *Антитела, реагирующие с различными фосфолипидами, антитромбиновые антитела, антитромбоцитарные, антиэндотелиальные и др.*

Антифосфолипидные антитела оказывают влияние на сосудистые, клеточные и гуморальные компоненты системы коагуляции, что приводит к нарушению равновесия между протромботическими и антитромботическими процессами и развитию гиперкоагуляции. При взаимодействии антифосфолипидных антител с фосфолипидами на мембранах клеток развивается системная эндотелиальная дисфункция и дисрегуляция в системе гемостаза, проявляющаяся адгезией и агрегацией тромбоцитов, нарушением баланса между синтезом антиагреганта простагличина и синтезом тромбосана, повышающего агрегацию тромбоцитов. АФЛА снижают активность естественных антикоагулянтов (протеина С, S и антитромбина III) и способствуют развитию тромботической и иммунной тромбоцитопении. Основу акушерской патологии при АФС составляет тромбоз сосудов плаценты и трофобласта.

В развитии тромбозов при АФС важное значение имеют дополнительные *факторы риска*: наличие у пациента артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, а также курение, беременность, хирургические вмешательства.

Клиническая картина АФС представлена в таблице 16.

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) – редкое осложнение АФС, развившееся за относительно короткий промежуток времени (менее одной недели) вследствие диффузных тромбозов мелких и средних сосудов, и приводящее к острой полиорганной недостаточности.

Провоцирующими факторами КАФС считают инфекции, травмы, хирургические вмешательства, аутоиммунные заболевания (СКВ, ССД, РА), онкологические заболевания, беременность, отмену варфарина при АФС, прием некоторых ЛС (вакцины, оральные контрацептивы, тиазидные диуретики, даназол и др.). КАФС может развиваться при отсутствии в анамнезе антифосфолипидных антител и клинических симптомов АФС.

Таблица 16 – Клиническая картина антифосфолипидного синдрома

<i>Венозный тромбоз</i>	Рецидивирующий тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболия мелких сосудов легких с развитием легочной гипертензии; тромбозы печеночных, селезеночных, почечных, брыжеечных вен, тромбоз центральной вены надпочечников, подключичной вены, вены сетчатки
<i>Артериальный тромбоз</i>	Рецидивирующие инсульты, транзиторные ишемические атаки, синдром дуги аорты, поражение брыжеечных артерий (ишемия кишечника), периферических артерий (ишемия и гангрена нижних конечностей), окклюзия глазных артерий
<i>Гематологические проявления</i>	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия (положительная проба Кумбса), синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии), микроангиопатия
<i>Акушерская патология</i>	Привычное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборты, внутриутробная гибель плода, поздний токсикоз беременности, преэклампсия, эклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, HELLP-синдром: H – hemolysis (гемолиз), EL – elevated liver enzymes (повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови), LP – low level platelet (тромбоцитопения), обычно возникает в 3-м триместре беременности на 33-35 неделе, в 30% случаев развивается на 1-3 сутки после родов
<i>Поражение кожи</i>	Сетчатое ливедо, геморрагическая сыпь, кровоизлияния в подногтевое ложе, некроз кожи, хронические язвы ног
<i>Поражение легких</i>	Тромбоэмболии легочной артерии, легочная гипертензия
<i>Поражение сердца</i>	Поражение клапанов сердца, образование внутрисердечных тромбов, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия
<i>Поражение печени</i>	Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари), поражение артерий с развитием инфаркта печени
<i>Поражение почек</i>	Тромбоз (стеноз) почечной артерии, инфаркт почки, внутриклубочковый микротромбоз
<i>Поражение ЦНС</i>	Транзиторные ишемические атаки, инсульты, судорожный синдром, деменция, психические нарушения, реже - мигрень, хорей, поперечный миелит

Клинические проявления КАФС:

- нарушение функции почек (80%),
- острый респираторный дистресс-синдром и дыхательная недостаточность (25%),
- легочные эмболии,
- острый церебральный дистресс-синдром (60%),
- поражения сердца (50%) – снижение сократительной активности миокарда (аортальная и митральная недостаточность, кардиогенный

шок, инфаркт миокарда), развитие катехоламин-рефрактерной гипотензии,

- гастринтестинальные тромбозы,
- ДВС-синдром (кровотечения, тромбоцитопения, микротромбозы); атипичные тромбозы (поджелудочной, предстательной железы, костного мозга, надпочечниковые, селезеночные и др.).

Классификационные критерии КАФС (2002), [30, 34]

- Клинические проявления окклюзии сосудов 3-х и более органов и систем.
- Развитие клинических проявлений одновременно или с промежутком не более недели.
- Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов, по меньшей мере, в одном органе.
- Серологическое подтверждение наличия АФА: волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к кардиолипину, и/или антител к бета-2-гликопротеину 1.
- Диагнозу КАФС соответствует наличие всех четырех указанных критериев. Если у пациента наблюдается только 3 из 4-х критериев, ставится диагноз *вероятного КАФС*.

Диагностика антифосфолипидного синдрома

Разработаны международные критерии АФС, включающие клинические и серологические признаки (таблица 17).

Антифосфолипидные антитела – гетерогенная группа аутоантител, распознающих антигенные детерминанты фосфолипидов, и эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови.

К АФЛА относятся: *волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину классов IgG/IgM, антитела к β_2 -гликопротеину 1 классов IgG/IgM.*

- АКЛ встречаются у 30-40% пациентов с СКВ, у пациентов с системными васкулитами, появляются на фоне инфекций (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, малярия, герпес зостер, сифилис), при онкологических заболеваниях, хронических интоксикациях, инфаркте миокарда, тромбозе глубоких вен, приеме ЛС (пенициллин, прокаинамид, фенитоин, хлорпромазин, миноциклин) и др.

Таблица 17 – Диагностические критерии АФС (2006), [29]

<p>Клинические критерии:</p> <p>1. Сосудистый тромбоз Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием, или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.</p> <p>2. Патология беременности а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или в) три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).</p>
<p>Лабораторные критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антитела к кардиолипину IgG или IgM, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед. с помощью ИФА. • Антитела к β2-гликопротеину 1 IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед. с помощью ИФА. • Волчаночный антикоагулянт в плазме в двух или более исследованиях с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза: <p>а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых коагулологических тестах: активированное частичное тромбопластиновое время, каолиновый тест, тест с ядом гадюки Рассела;</p> <p>б) удлинение времени свертывания крови (в скрининговых тестах) сохраняется при смешивании с донорской плазмой без тромбоцитов;</p> <p>в) нормализация времени свертывания крови при добавлении фосфолипидов;</p> <p>г) исключение других коагулопатий (наличие в крови ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина).</p>
<p>Примечания:</p> <p>1. АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия.</p> <p>2. АФС исключается если менее 12 недель или более 5 лет выявляются антитела к фосфолипидам без клинических проявлений или клинические проявления без антител к фосфолипидам.</p> <p>3. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Пациенты должны быть стратифицированы на: а) с наличием факторов риска тромбозов;</p> <p>б) с отсутствием факторов риска тромбозов.</p>

- Для дифференциальной диагностики транзиторной и персистирующей продукции АКЛ тест (ИФА) повторяют через 6-12 недель. При АФС

антитела IgG/IgM к кардиолипину должны определяться в сыворотке в 2-х и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель. Результат анализа следует оценивать вместе с данными *дополнительных лабораторных* (антитела к β_2 -гликопротеину 1 классов IgG/IgM, волчаночный антикоагулянт) *и инструментальных исследований*.

- Антитела к β_2 -гликопротеину 1 выявляются при первичном или вторичном АФС (ИФА).
- Волчаночный антикоагулянт выявляется при СКВ, АФС, РА, множественной миеломе, язвенном колите, злокачественных опухолях, после приема некоторых ЛС.

Для постановки диагноза АФС достаточно наличия одного из 3-х лабораторных критериев: АКЛ, или антител к β_2 -ГП 1 классов IgG/IgM, или ВА классов IgG/IgM.

- ВА и антител к β_2 -ГП 1 являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с АКЛ.
- Для прогнозирования риска развития тромботических осложнений или акушерской патологии при АФС наиболее полезными маркерами являются ВА, IgG АКЛ и IgG к β_2 -ГП 1.
- Рекомендуемая кратность определения ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM к β_2 -ГП 1 при АФС составляет 1 раз в 3-6 месяцев.

В зависимости от позитивности по антителам к фосфолипидам рекомендовано разделять пациентов с АФС по следующим категориям:

- ✓ I – выявление более одного лабораторного маркера (в любой комбинации);
- ✓ IIa – только ВА;
- ✓ IIb – только АКЛ;
- ✓ IIc – только антитела к β_2 -гликопротеину 1.

Различают высокий и низкий риск развития последующих тромбозов (таблица 18).

Таблица 18 – Высокий и низкий риск наличия различных антифосфолипидных антител для последующих тромбозов [21]

<p>Высокий риск Позитивность по волчаночному антикоагулянту Позитивность трех типов антифосфолипидных антител (ВА + антитела к кардиолипину + антитела к β_2-гликопротеину1) Изолированная постоянная позитивность по АКЛ в высоких и средних уровнях для системной красной волчанки</p>
<p>Низкий риск Изолированное периодически повышение каждого из антифосфолипидных антител в средних и низких уровнях</p>

Пример формулировки диагноза

1. Антифосфолипидный синдром, рецидивирующие тромбозы бедренных вен, рецидивирующий синдром потери плода (внутриутробная гибель плода и спонтанные аборты), категория I (положительные антикардиолипиновые антитела и антитела к β_2 -гликопротеину 1).
2. Антифосфолипидный синдром, категория I, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (дата).
3. Вероятный антифосфолипидный синдром, категория IIa, мигрень, сетчатое ливедо.
4. Тромбоцитопения, ассоциированная с антифосфолипидными антителами, категория IIa (BA, антитела к β_2 -гликопротеину 1).

Лечение АФС

Пациентам с АФС необходимо исключить причины, которые могут осложнять течение заболевания:

- ✓ отказ от курения и других вредных привычек,
- ✓ снижение индекса массы тела,
- ✓ исключить прием эстрогенсодержащих контрацептивных ЛС,
- ✓ при вторичном АФС необходимо лечение основного заболевания,
- ✓ при наличии артериальной гипертензии необходимо осуществить подбор антигипертензивной терапии.

При лечении АФС используются антикоагулянты. Обычно вначале назначаются гепарины: нефракционированный (обычный), или низкомолекулярные (наиболее предпочтительны), или пентасакхариды, с последующим переводом на прием антагонистов витамина К (варфарин).

Универсальной схемы терапии АФС нет из-за вариабельности течения АФС, тяжести и распространенности тромботических процессов. Общие рекомендации по ведению пациентов с АФС в таблице 19.

Тактика ведения АФЛ у женщин

- Осложнения беременности в анамнезе, умеренный/высокий титр АФЛА — низкие дозы аспирина (75-100 мг/сут). На фоне терапии вынашивание беременности составляет 50%.
- Женщинам с АФС, которые в анамнезе имели историю тромбозов в предыдущих беременностях, лечение низкими дозами аспирина проводят до, во время беременности и в течение 6 недель после родов.

Таблица 19 – Тактика ведения пациентов с АФС

Симптомы	Тактика ведения
<i>Бессимптомное течение</i>	При низком титре АФЛА рекомендовано наблюдение, при среднем или высоком титре АФЛА назначаются низкие дозы аспирина (75-100 мг/сут), (\pm гидроксихлорохин 100-200 мг/сут при вторичном АФС, например, при СКВ)
<i>Венозные тромбозы</i>	Варфарин (МНО – международное нормализованное отношение = 2,0-3,0)
<i>Артериальные тромбозы</i>	Варфарин (МНО = 3,0-3,5)
<i>Рецидивирующие тромбозы</i>	Варфарин (МНО = 3,0-4,0) + низкие дозы аспирина (75-100 мг/сут)
<i>Катастрофический АФС</i>	Антикоагулянты, ГКС, внутривенный иммуноглобулин или плазмаферез с замещением одногруппной свежзамороженной плазмой, на фоне СКВ+ циклофосфамид
<i>Тромбоцитопения</i>	Легкая и умеренная степень — рекомендовано наблюдение Тяжелая (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) — ГКС, внутривенный иммуноглобулин
<i>Рефрактерный АФС</i>	У некоторых пациентов на фоне терапии варфарином могут возникать рецидивы тромбозов. Для терапии рефрактерного АФС используют: <ul style="list-style-type: none"> • прямые ингибиторы тромбина (дабигатран этексилат); • низкомолекулярные гепарины (дальтепарин натрия, эноксапарин натрия, надропарин); • прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, эндоксабан, бетриксабан, апиксабан); • гидроксихлорохин; • статины (аторвастатин, розувастатин).

• При АФЛ и беременности рекомендовано сочетание низких доз аспирина и низкомолекулярного гепарина: дальтепарин 200 ед/кг подкожно в 1 или 2 инъекциях, или эноксапарин 1 мг/кг каждые 12 часов или 1,5 мг/кг каждые 24 часа, или надропарин 171/ед/кг подкожно в 1 или 2 инъекциях). Низкомолекулярный гепарин является антикоагулянтом выбора, так как не проходит через плаценту. Он не вызывает остеопороза и тромбоцитопении у матери, которая может развиваться из-за длительного (≥ 6 месяцев) применения нефракционированного гепарина. Отмена низкомолекулярных гепаринов проводится за 2-3 дня до кесарева сечения, и в послеродовом периоде возобновляется, затем переходят на прием непрямых антикоагулянтов. Варфарин не назначают, поскольку он проникает через плаценту и может вызвать нарушения или гибель плода.

При АФС с целью поддержания гипокоагуляции и профилактики развития тромбозов применяется варфарин – антагонист витамина К.

Каждому пациенту доза варфарина подбирается индивидуально в зависимости от уровня международного нормализованного отношения (МНО). Схема подбора дозы варфарина в зависимости от уровня МНО представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Схема подбора дозы варфарина (таблетки по 2,5 мг)

День лечения	Уровень МНО	Корректировка дозы варфарина
1-2-й дни	Внутрь, 1 раз в сутки 5 мг	
3 день	МНО<1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Затем определить МНО через 1-2 дня.
	МНО=1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Затем определить МНО через 1-2 дня.
	МНО=2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО=3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки. Затем определить МНО через 1-2 дня.
	МНО>4,0	Пропустить один прием. Затем уменьшить дозу на 1/4 таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
4-5 дни	Утром определить уровень МНО. Действия соответствуют схеме 3-го дня. Если для подбора дозы необходимо более 5 дней, то кратность определения дозы МНО составляет 1 раз в 2-3 дня с использованием схемы 3 дня.	

6. СИСТЕМНЫЙ СКЛЕРОЗ/СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системный склероз/Системная склеродермия – прогрессирующий системный склероз, характеризуется фиброзом соединительной ткани с поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, органы пищеварения, почки).

Код по МКБ 10

- М 34 – Системный склероз
- М34.0 – Прогрессирующий системный склероз
- М34.1 – Синдром CREST
- М34.2 – Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями
- М34.8 – Другие формы системного склероза

Классификация системной склеродермии

Выделяют клинические формы СС/ССД (таблица 21).

Этиология и патогенез

- Заболевание встречается преимущественно у женщин (М:Ж=1:4).
- Имеется генетическая предрасположенность: HLA- антигены типа В35 и Сw4.
- Индукторы и триггеры системного склероза:
 - ✓ неизвестный РНК-содержащий вирус, парвовирус В19;
 - ✓ длительный профессиональный контакт с бензолом, поливинилхлоридом, кремниевой пылью, эпоксидными смолами, токсическими маслами, парафином;
 - ✓ работа в условиях интенсивной вибрации;
 - ✓ ЛС: триптофан, блеомицин, кокаин.

При системной склеродермии активация CD4⁺T-клеток, инфильтрирующих преимущественно зону соединительной ткани и области вокруг сосудов, приводит к секреции провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) и фиброз-индуцирующих цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-4, ИЛ-6). Эндотелиальные клетки и фибробласты продуцируют цитокины и коллаген I и III типа. В процессе фиброобразования участвуют факторы роста – тромбоцитарный фактор роста, ТФР-β, выделяющиеся из тромбоцитов и лимфоцитов, и триптаза, гистамин, эозинофильный катионный белок тучных клеток. Развивается дегенерация мышечного волокна, периваскулярная лимфоплазмочитарная инфильтрация, интерстициальный фиброз.

Таблица 21 – Клинические формы системной склеродермии (Гусева Н.Г., 2008), [2]

Клиническая форма	Характерные признаки
<i>Пресклеродермия</i>	Синдром Рейно, капилляроскопические изменения, АНА (антитела к топоизомеразе 1 – Scl-70, антицентромерные, антинуклеоларные)
<i>Диффузная форма</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Развитие кожных изменений в течение 1 года после появления синдрома Рейно • Вовлечение кожи дистальных и проксимальных (выше локтевых и коленных суставов) отделов конечностей и туловища • Наличие симптома трения сухожилий • Раннее развитие интерстициального заболевания легких, олигоурического поражения почек, диффузного поражения ЖКТ и вовлечения миокарда • Антитела к топоизомеразе 1
<i>Лимитированная форма</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Симптом Рейно в течение многих лет предшествует другим симптомам болезни • Вовлечение кожи ограничивается дистальными отделами конечностей (дистальное локтевых и коленных суставов) и лица • Позднее развитие легочной гипертензии с или без интерстициального заболевания легких, кальцинаты, поражение ЖКТ • Расширение капилляров ногтевого ложа, обычно без редукции • Высокая частота антицентромерных антител
<i>Склеродермия без склеродермии (висцеральная форма)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром Рейно\pm • Нет уплотнения кожи • Начало болезни с легочного фиброза, склеродермического почечного криза, поражения сердца и ЖКТ • Возможно обнаружение антинуклеарных антител, анти-Scl-70
<i>Перекрестная форма (overlape-syndrom)</i>	Сочетание клинических признаков склеродермии и одного или нескольких АРЗ
<i>Ювенильная форма</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Начало болезни до 16 лет • Поражение кожи нередко по типу очаговой или линейной (гемиформа) склеродермии • Склонность к образованию контрактур, возможные аномалии развития конечностей • Умеренная висцеральная патология по данным инструментальных методов
<i>Индукцированная ССД</i>	Распространенное, чаще диффузное поражение кожи (индурация), иногда в сочетании с сосудистой патологией, развившееся после воздействия химических и других факторов внешней среды

Происходит утолщение стенок интимы, преимущественно сосудов микроциркуляторного русла, которая приводит к васкулопатии: окклюзии просвета сосудов, фиброзу адвентиции, тромбозу. Фиброзные и сосудистые изменения возникают в коже, желудочно-кишечном тракте, легких, сердце, почках, нервной и эндокринной системах, опорно-двигательном аппарате. Это приводит к уплотнению кожи, нарушению функций внутренних органов и инфарктам, связанным с облитерацией сосудов. В дебюте заболевания развивается синдром Рейно – нарушение микроциркуляции дистальных участков конечностей, сопровождающийся болезненной отечностью пальцев, нередко изъязвлением кончиков пальцев.

Характерна гиперпродукция антинуклеарных аутоантител.

Клиническая картина системной склеродермии

Локализация поражений и симптомы системной склеродермии представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Клинические симптомы системной склеродермии

Локализация поражений	Симптомы
<i>Поражение кожи и сосудов</i>	При локальной кожной склеродермии – морфеа (кольцевидная, каплевидная, линейная), в отличие от ССД отсутствует сосудистый спазм и поражение внутренних органов. При ССД - синдром Рейно у 95% пациентов, плотный отек кожи, индурация, атрофия, гиперпигментация, депигментация, дигитальные изъязвления, телеангиэктазии
<i>Поражение опорно-двигательного аппарата</i>	Полиартрит с контрактурами, полимиозит, кальциноз, остеолит ногтевых фаланг
<i>Поражение ЖКТ</i>	По частоте висцеральных поражений занимает первое место. Снижение моторики пищевода, тонкой кишки, толстой кишки, эзофагит, язвы желудка, дуоденит, синдром мальабсорбции, колит
<i>Поражение легких</i>	Второе место по частоте после поражений ЖКТ. Фиброзирующий альвеолит, двусторонний базальный и диффузный пневмосклероз, адгезивный плеврит, легочная гипертензия
<i>Поражение сердца</i>	Интерстициальный миокардит, кардиосклероз с нарушениями ритма и проводимости, эндокардит с формированием порока сердца, перикардит
<i>Поражение почек</i>	Острая нефропатия (склеродемический почечный криз), хроническая нефропатия
<i>Поражение нервной системы</i>	Неврит тройничного нерва, синдром запястного канала, полиневрит
<i>Поражение эндокринной системы</i>	Гипотиреоз
<i>Другие поражения</i>	Синдром Шегрена, первичный билиарный цирроз, фиброз кавернозных артерий

Лимитированная форма склеродермии включает *CREST-синдром* (*Calcinosis, Raynaud's syndrome, Esophagitis, Sclerodactyly, Teleangiectasia*) – кальциноз, синдром Рейно, снижение моторики пищевода, склеродактилия, телеангиэктазия. У 70% пациентов с CREST-синдромом обнаруживаются антицентромерные антитела. У пациентов с CREST-синдромом часто выявляется первичный билиарный цирроз.

Варианты течения: острое (быстро прогрессирующее), подострое (умеренно прогрессирующее), хроническое (медленно прогрессирующее).

Стадии ССД: начальная (число локализаций поражений органов и систем от 1 до 3), генерализованная (полисиндромный характер процесса), терминальная (недостаточность одного и более органов).

Оценка активности ССД в соответствии с рекомендациями Европейской группы по изучению ССД проводится в баллах. Альтернативный вариант – оценка степени активности ССД по Гусевой Н.Г. (2004) с учетом локализации клинических проявлений, остроты течения и лабораторных маркеров воспаления (таблица 23). На первой начальной стадии СС лечение наиболее эффективно, на второй (стадия генерализации) – снижается, на третьей (терминальной) проводится симптоматическая и поддерживающая терапия.

Таблица 23 – Степени активности системной склеродермии (Гусева Н.Г., 2004), [3]

Степень активности	Характеристика
<i>Минимальная (I)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Преобладание в картине заболевания функциональных вазоспастических (синдром Рейно), дистрофических, склеротических изменений различной локализации Обычно хроническое течение болезни СОЭ < 20 мм/ч, уровень γ-глобулинов до 25%
<i>Умеренная (II)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Преобладание пролиферативных изменений (индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, интерстициальный миокардит, кардиосклероз, эзофагит, дуоденит и др.) Острое течение, подострое или обострение хронического СОЭ – 20-35 мм/ч, уровень γ-глобулинов до 25-30%
<i>Максимальная (III)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка, преобладание экссудативных явлений (плотный отек кожи, капилляриты, экссудативный полиартрит, пневмонит, миокардит, дуоденит, острая склеродермическая нефропатия и др.) Обычно острое течение СОЭ > 35 мм/ч, СРП > 4 г/л фибриноген > 50 г/л, ЦИК \geq 30 ед., уровень γ-глобулинов > 30%

Диагностика ССД

Клинические критерии Американской ревматологической ассоциации для распознавания системной склеродермии (1980)

- «Большие» критерии:
 - ✓ Проксимальная склеродерма – двустороннее, симметричное утолщение, уплотнение, индурация, склероз дермы пальцев, кожи конечностей проксимально от пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов, вовлечение кожных покровов лица, шеи, грудной клетки, живота.
- «Малые» критерии:
 - ✓ Склеродактилия – индурация, склероз, остеолит концевых фаланг, деформация пальцев кистей рук.
 - ✓ Рубцы, дефекты тканей на подушечках пальцев кистей рук.
 - ✓ Базальный легочный фиброз с двух сторон.

Для диагноза системной склеродермии должны присутствовать либо один «большой», либо 2 «малых» критерия.

Лабораторные и инструментальные исследования

- Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, клиренс креатинина (проба Реберга, скорость клубочковой фильтрации).
- Биопсия кожно-мышечного лоскута: облитерирующий васкулит мелких сосудов, фиброзно-склеротические изменения.
- Пункционная биопсия щитовидной железы: выявление морфологических признаков аутоиммунного тиреоидита, васкулита мелких сосудов, фиброзной атрофии органа.
- Исследование гормонов щитовидной железы.
- Рентгенологическое исследование (для ранней диагностики интерстициальных поражений легких - компьютерная томография высокой разрешающей способности):
 - кальцинаты в тканях концевых фаланг пальцев, локтевых, коленных суставов;
 - остеолит дистальных фаланг пальцев кисти;
 - остеопороз, сужение суставной щели, иногда анкилоз пораженных суставов.
 - грудная клетка - межплевральные спайки; базальный, диффузный, нередко кистозный (ячеистое легкое) пневмофиброз.

- Рентгенография грудной клетки с контрастированием пищевода (акт глотания).
- Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС).
- Исследование функции внешнего дыхания (ФВД).
- ЭКГ, эхокардиография.
- Капилляроскопия.
- Тесты для диагностики мальабсорбции: определение фекального жира, всасывание ксилозы, проба Шиллинга для оценки абсорбции витамина В12, секретинная проба, сывороточные каротины, витамин А, протромбиновое время, рентгенография и биопсия тонкого кишечника и др.

Иммунодиагностика ССД

- Скрининговый тест на наличие АНФ положительный. Для дифференциальной диагностики с другими АРЗ определяют РФ, антитела к дсДНК, антимитохондриальные антитела, криоглобулины.
- При СС определяют наличие *склеродермических антител*, к которым относятся *антицентромерные антитела (CENP-A, CENP-B и др.)*, антитела к *Scl-70* и *антинуклеоллярные антитела*.
- *АЦА (антитела к белку CENP-B)* выявляются при лимитированной форме склеродермии – CREST-синдроме у 50% пациентов, при системном склерозе - у 5-20%, при идиопатическом синдроме Рейно в сочетании с артралгиями - в 20% случаев, при изолированном синдроме Рейно - у 10%. АЦА при синдроме Рейно являются предвестником склеродермии через несколько лет. У здоровых лиц не выявляются даже в низких титрах. АЦА не отражают активности заболевания, рекомендуется их однократное определение.
- *Антитела к Scl-70 (топоизомераза I - основной негистоновый хромосомный белок)* являются серологическим маркером СС с проксимальной склеродермией и диффузным поражением кожи и внутренних органов, присутствуют у 70% пациентов с СС, у 30% пациентов с CREST-синдромом, у 10% пациентов с локализованными формами склеродермии. Рекомендуется однократное определение антител к Scl-70.
- *Антинуклеоллярные антитела - антитела к PM-Scl, к U3-RNP (фибрилларин), к Th/To, к семейству РНК-полимераз I, II, III.* Имеют

высокую специфичность (94-98%), но низкую чувствительность (12-50%).

- ✓ *Антитела к PM-Scl100 и к PM-Scl75* часто (50%) выявляются при перекрестном синдроме (СС+ПМ), могут встречаться при идиопатическом полимиозите. ПМ в сочетании с СС характеризуется миалгиями, поражением кожи (периорбитальный отек, папулы Готтрона), синдромом Рейно, склеродактилией, интерстициальным пневмонитом.
- ✓ *Антитела к фибрилларину (U3-RNP)* обнаруживаются у 5-15% пациентов при СС, указывают на вовлечение внутренних органов, прогрессирующее течение заболевания.
- ✓ *Антитела к РНК-полимеразам I, II, III* встречаются изолированно без антител к центромерам и к Scl-70 у 20% пациентов с СС, CREST синдромом, перекрестным синдромом. Указывают на высокий риск вовлечения внутренних органов.
- ✓ *Антитела к антигену Th/To* встречаются в 5% случаев при СС. Выявляются при лимитированных кожных формах склеродермии, имеется взаимосвязь с поражением легких.
- *Антитела к Ki/Ka антигену* при СС выявляется редко (<5%). Являются маркером сочетания склеродермии и полимиозита. Встречаются при СКВ у 10-40% пациентов, при первичной легочной гипертензии у 20%, диффузном токсическом зобе (болезнь Грейвса) – у 30%, реже при синдроме Шегрена, ПМ, РА.

Мониторинг ССД

- Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, клиренс креатинина.
- Компьютерная томография легких.
- ФВД.
- Эхокардиография.
- Исследование гормонов щитовидной железы.
- Тесты для диагностики мальабсорбции.

Примеры формулировки диагноза

1. Системная склеродермия, диффузная форма, острое течение, активность III степени, стадия III, с поражением кожи (отек и индукция кожи туловища, плечевого пояса, склеродактилия), суставов (полиартрит, функциональная недостаточность II), сосудов (синдром Рейно, телеангиоэктазии), легких (интерстициальная пневмония, II), желудочно-

кишечного тракта (эзофагит, дуоденит), нервной системы (полинейропатия).

2. Системная склеродермия, диффузная форма, подострое течение, активность II степени, стадия II, с поражением кожи (склеродактилия, «кисетный» рот), сосудов (синдром Рейно), легких (диффузный пневмосклероз, дыхательная недостаточность I), желудочно-кишечного тракта (эзофагит, язвы желудка), синдром Шегрена.

3. Системная склеродермия, лимитированная форма, хроническое течение, активность I степени, стадия I, с поражением кожи (отек и индурация кистей), сосудов (синдром Рейно).

Лечение ССД

✓ *Антифиброзная терапия.* D-пеницилламин (пеницилламин, купренил) – 500-1000 мг/сут в течение 6-12 месяцев, затем постепенно снижать до 250-500 мг/сут, принимать длительно (2-5 лет); лидаза, ронидаза, димексид, колхицин, унитиол.

✓ *ГКС.* Преднизолон 15-20 мг/сут при остром, подостром течении, обострении хронического течения ССД. При достижении клинического эффекта доза ГКС снижается до поддерживающей (5-10 мг/сут). Курс лечения длительный при остром и подостром течении, при хронической форме – короткий (1-2 месяца). При наличии фиброзирования различных органов ГКС комбинируют с D-пеницилламином и циклофосфамидом.

✓ *Иммунодепрессанты.* Метотрексат 15 мг/нед, или циклоспорин 2-3 мг/кг/сут; или циклофосфамид в схеме пульс-терапии, или аминохинолиновые ЛС (хлорохин, плаквенил).

✓ *Иммуноглобулины для внутривенного введения* при активном течении, присоединении тяжелых инфекций в дозе 0,4-2г/кг/сут в течение 2-5 дней ежедневно, затем ежемесячно.

✓ *НПВС* назначают для купирования суставного синдрома, мышечных болей: селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид); при отсутствии патологии ЖКТ – неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

✓ *Сосудорасширяющая терапия:*

- антагонисты кальция (дигидропиридиновые – группа нифедипина; нифедипин 30-60 мг/сут, или амлодипин 5-10 мг/сут внутрь), при плохой переносимости – группа бензодиазепина);

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, рамиприл, периндоприл, спираприл, лизиноприл);
- простагландин E1 (алпростадил);
- простациклины (илопрост, беропрост, эпопростенол);
- антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, синтаксентан);
- ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил);
- антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол);
- ангиопротекторы (эмоксипин).
- ✓ *Антиоксидантная терапия* (актовегин, N-ацетилцистеин).
- ✓ *Экстракорпоральные методы лечения.*
- ✓ *Физиотерапия* (электро-, тепло-, бальнео-, ультразвуко-, лазеротерапия курсами № 7-10 сеансов), *массаж*.

Дифференцированная терапия поражений при ССД

- Синдром Рейно – простагландины, антагонисты кальция, простациклины, при неэффективности – симпатэктомия пальцев.
- Поражения кожи при диффузной ССД – метотрексат.
- Интерстициальное поражение легких – пеницилламин, циклофосфамид, ГКС.
- Легочная артериальная гипертензия – простациклины (илопрост, беропрост, эпопростенол), антагонисты рецептора эндотелина I (бозентан, синтаксентан), ингибитор фосфодиэстеразы V типа (силденафил), антикоагулянты.
- Почечный криз – ингибиторы АПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов, простациклин, антагонист трансформирующего фактора роста бета (пирфенидон); гемодиализ при прогрессировании почечной недостаточности.
- Поражения ЖКТ – прокинетики, ингибиторы протонной помпы, ротирующие антибиотики, панкреатические ферменты, нутритивная поддержка, хирургическое лечение при стриктурах пищевода, недержании кала.

7. ДЕРМАТОМИОЗИТ, ПОЛИМИОЗИТ

Дерматомиозит или полимиозит (ДМ/ПМ) относится к группе *аутоиммунных воспалительных миопатий*, основным проявлением которых является прогрессирующая мышечная слабость *проксимальных* отделов конечностей, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры, кожи, мелких сосудов, замещением пораженных тканей фиброзными структурами.

Классификация воспалительных миопатий [16]

- Первичный идиопатический полимиозит
- Первичный идиопатический дерматомиозит (полимиозит с поражением кожи)
- Ювенильный полимиозит/дерматомиозит.
- Миозит, сочетающийся с СЗСТ (перекрестный синдром, частота составляет 20%)
- Миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями (составляет 20-30%)
- Миозит с внутриклеточными включениями (составляет 15-28%)
- Редкие формы воспалительных миопатий (гранулематозный, эозинофильный, миозит при васкулитах, фокальный (узелковый), орбитальный)

Наиболее часто среди миопатий встречаются ДМ/ПМ.

Код МКБ 10: М33 — Дерматополимиозит; М33.2 – Полимиозит.

Эпидемиология, патогенез

Пик заболеваемости – 45-60 лет. Женщины болеют чаще в 2 раза при миозите, сочетающемся с онкологическим заболеванием, и в 5 раз чаще в детородном возрасте.

- Инфильтрация мышцы CD4-лимфоцитами, В-лимфоцитами, макрофагами, активация комплемента и, как следствие, поражение сосудов (васкулопатии) мышц при ДМ. Ишемия ткани приводит к некрозу периваскулярных мышечных волокон.
- Вследствие генетической предрасположенности или в результате воздействия неизвестного фактора на поверхности мышечных волокон экспрессируются антигены HLA I класса. Результатом такой аномальной экспрессии является инфильтрация мышцы цитотоксическими CD8-лимфоцитами, секреция ими перфоринов и некроз мышечного волокна при ПМ.

- На поздних стадиях ДМ/ПМ развивается атрофия мышечных фибрилл, фиброз, замещение жировой тканью.

Клиническая картина ПМ/ДМ отражена в таблице 24.

Таблица 24 – Клинические симптомы ПМ/ДМ

Симптомы	Признаки
<i>Общие</i>	Слабость, потеря массы тела, лихорадка (у 40%), синдром Рейно
<i>Миозит</i>	Мышечная слабость проксимальных мышц нижних конечностей (бедер), тазового пояса, мышц шеи, плеч, туловища; одышка – при слабости межреберных мышц и диафрагмы Миалгии (у 50%), боли в мышцах при пальпации Мышечная атрофия, контрактуры
<i>Поражения кожи</i>	Гелиотропная сыпь (30-60% случаев) – лиловое окрашивание кожи периорбитальной зоны, часто с отеком Макулярные пятна (признак Готтрона) или эритематозные папулы или бляшки на коже разгибательной поверхности кистей, локтевых и коленных суставов (папулы Готтрона) – 80% V-синдром – макулярные высыпания у основания шеи и симптом «шали» на задней поверхности шеи и плеч Редко при ювенильном ДМ кожный васкулит, изъязвления Шелушение и растрескивание кожи пальцев и ладоней («рука механика»)
<i>Поражения опорно-двигательного аппарата</i>	Артропатии (напоминают РА), деформации, кальциноз подкожно или в соединительной ткани в зонах микротравматизации
<i>Поражения легких</i>	Интерстициальный фиброз (20%), аспирационная пневмония, дыхательная недостаточность, редко - легочный васкулит, легочная гипертензия, гиперсенситивный пневмонит, оппортунистические инфекции
<i>Поражения сердца</i>	Кардиомиопатия (5%), перикардит (20%), блокады и аритмии
<i>Поражения ЖКТ</i>	Дисфагия (30%), дисфункция поперечнополосатой мышечной ткани, крикофарингеальная дисфункция, дисфункция нижней части пищевода, нарушение моторики желудка и кишечника
<i>Поражения почек</i>	Протеинурия, нефротический синдром, миоглобулинурия (очень редко)
<i>Опухоли</i>	Высокий риск у мужчин старше 45 лет с ДМ без аутоантител У 15% пациентов с ДМ, у 9% - с ПМ

Диагностика и мониторинг ДМ/ПМ

- Общий анализ крови, мочи.
- Биохимический анализ крови: билирубин, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназа (КФК), МВ-фракция КФК, глюкоза, общий белок, СРБ, креатинин, мочевины, электролиты;

- Сывороточный миоглобин, миоглобин в моче.
 - ФВД.
 - Компьютерная томография – онкологический поиск, диагностика интерстициальных заболеваний легких.
 - МРТ – мышцы.
 - Электромиография.
 - Биопсия мышц.
 - Дополнительные методы исследования для диагностики онкологических заболеваний: осмотр прямой кишки, простатоспецифический антиген у мужчин, исследование кала на скрытую кровь; мазок с шейки матки, маммография, УЗИ органов малого таза, СА-125 у женщин – антиген опухоли яичника.
- *Иммунологическая диагностика воспалительных миопатий* включает определение АНА, *миозит-специфических антител* к экстрагируемым ядерным антигенам – Jo-1, RNP, Mi-2 и др.
- ✓ *Миозит-специфические антитела* - группа аутоантител (к *mРНК-синтетазам* (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ), к белку Mi-2, к *сигнал-распознающей частице SRP* - *signal recognition particle*), выявляемых у 40% с воспалительными миопатиями.
 - ✓ *Антисинтетазные антитела* встречаются у 20-30% пациентов с ПМ/ДМ, являются маркерами *антисинтетазного синдрома* - одной из форм миозита. Характеризуется наличием *анти-Jo-1 антител*, направленных к гистидил-тРНК-синтетазе. Клиническими проявлениями антисинтетазного синдрома являются интерстициальная болезнь легких, артрит, болезнь Рейно, кожные проявления, лихорадка и мышечная слабость, низкая эффективность иммуносупрессивной терапии.
 - ✓ *Антитела к белку Mi-2* встречаются при ДМ у 10% пациентов, характерно благоприятное течение заболевания.
 - ✓ *Антитела к сигнал-распознающей частице SRP* выявляются в 3% случаев при ПМ, характеризуют тяжелое течение с поражением миокарда, дыхательных мышц.
 - ✓ У 20-30% пациентов с перекрестным синдромом (ПМ+СС). Выявляются *миозит-ассоциированные антитела* - *антитела к PM-Scl, U1-RNP, SS-A*.

- **Мониторирование показателей при ДМ/ПМ:** общий анализ крови, креатинин, электролиты, МРТ (мышцы).

Международные критерии диагностики ДМ/ПМ [17]

1. Поражение кожи: гелиотропная сыпь, признак Готтрона, эритема на коже разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов.
2. Проксимальная мышечная слабость верхних и нижних конечностей.
3. Миалгии или боли в мышцах при пальпации.
4. Повышение активности КФК и/или альдолазы в сыворотке крови.
5. Миогенные изменения на электромиограмме (короткие полифазные потенциалы со спонтанными потенциалами фибрилляции).
6. Антитела к гистидил-тРНК-синтетазе – aJo-1 (выявляют у 50% пациентов, другие антисинтетазные антитела – у 5%).
7. Недеструктивный артрит или артралгии.
8. Признаки системного воспаления: температура тела выше 37⁰С, увеличение СРБ или СОЭ более 20 мм/час.
9. Морфологическое исследование кожно-мышечного лоскута: инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом волокон, активный фагоцитоз или признаки активной их регенерации.

Наличие как минимум одного типа поражения кожи и не менее 4-х признаков от 2 до 9 п. соответствуют диагнозу ДМ (ДЧ – 94,1%, ДС – 90,3%).

Наличие 4-х и более признаков 2-9 пунктов соответствуют ПМ (ДЧ – 98,9%, ДС – 95,2%).

Примеры формулировки диагноза

1. Идиопатический дерматомиозит, острое течение, активность 3 степени с поражением мышц (проксимальный миозит), кожи (параорбитальный отек, синдром Готтрона в области пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, эритема шеи), поражением сердца (миокардит с нарушением ритма и проводимости по типу фибрилляции предсердий, Н2А, 2 функциональный класс по NYHA (классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), поражением легких (пневмонит, ДН II), нервной системы (полинейропатии), суставов (полиартрит, функциональный класс II).

2. Идиопатический дерматомиозит, хроническое течение, активность 1 степени с поражением суставов (полиартралгии, функциональный класс I), легких (фиброзирующий альвеолит, дыхательная недостаточность II).

3. Паранеопластический полимиозит на фоне рака мочевого пузыря, подострое течение, активность 1 степени с поражением мышц верхних и нижних конечностей, глоточных мышц, диафрагмы, кожи (синдром Готтрона в области пястно-фаланговых суставов).

Лечение ПМ/ДМ

- ГКС – ЛС первого ряда: преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, при отсутствии эффекта в течение 4-х недель - 2 мг/кг/сут; лечение в течение 2-3-х месяцев и более до достижения клинического эффекта. Снижают по ¼ таблетки в 30 дней.
- Иммунодепрессанты в сочетании с ГКС: метотрексат 7,5-15 мг/нед или циклоспорин 2,5-3,5 мг/кг/сут, или азатиоприн 2-3 мг/кг/сут, или микофенолата мофетил 1г/сут.
- Комбинированная пульс-терапия при прогрессирующем поражении легких: ГКС 1г/сут +циклофосфамид 2 мг/кг/сут.
- Аминохинолиновые соединения: плаквенил 200-400 мг/сут (при кожных проявлениях ДМ).
- Иммуноглобулин для внутривенного введения (при рефрактерном течении).
- Ритуксимаб, инфликсимаб (эффективность изучается).
- Плазмаферез (4-5 процедур при тяжелом течении, рефрактерном к терапии).
- НПВС (при мышечных и суставных болях).
- Улучшение метаболизма мускулатуры (ретаболил, рибоксин, АТФ).
- Лечение кальциноза (двунариевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, колхицин).
- Лечебная физкультура, массаж, физиотерапия.

8. СМЕШАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) или синдром Шарпа - характеризуется наличием симптомов различных аутоиммунных заболеваний - СКВ, склеродермии, ПМ/ДМ, РА, синдрома Шегрена. Имеет более благоприятное течение и прогноз в сравнении с другими АРЗ. До настоящего времени не получено однозначного ответа, является ли СЗСТ самостоятельной нозологической формой или вариантом одного заболевания из группы аутоиммунных системных заболеваний соединительной ткани.

Код по МКБ-10:

М.35 Другие системные поражения соединительной ткани.

М 35.1 Другие перекрестные синдромы. Смешанное заболевание соединительной ткани.

Этиология и патогенез. Болеют преимущественно женщины, пик заболеваемости наблюдается в 20-30 лет. В возникновении СЗСТ предполагается роль инфекционных антигенов, генетической предрасположенности.

Развивается иммунное воспаление в сосудах и тканях, опосредованное образованием антиядерных антител, преимущественно к ядерному антигену - рибонуклеопротеиду U1-RNP, а также гипергаммаглобулинемией, гипокомплементемией, повышенным содержанием циркулирующих иммунных комплексов.

Клинические симптомы

- Чаще напоминает СКВ, ССД, ПМ.
- Поражения кожи: склеродермоподобные изменения - мягкий отек кистей - у 88%, редко индурация, атрофия кожи и сгибательные контрактуры; телеангиэктазии, эритематозные и гипо- или гиперпигментированные пятна, дискоидная волчанка, алопеция, периорбитальная пигментация.
- Артриты (эрозивные у 30%) и артралгии – у 96%.
- Синдром Рейно – у 84%, является ранним симптомом, но менее выражен, чем при ССД.
- Миозит (миалгии, слабость мышц преимущественно проксимальных отделов конечностей, повышение КФК, альдолазы, АсАТ) – у 72%

- Увеличение лимфоузлов – у 68%.
- Лихорадка, серозит (выпотной перикардит, плеврит), гепатоспленомегалия – у 20-33%.
- В 75% случаев развивается поражение легких (диффузный фиброз с нарушением рестриктивной функции и легочной гипертензией), часто гипокинезия пищевода.
- Вторичный синдром Шегрена - у 50%.
- Поражение почек (гломерулонефрит) развивается редко - у 10%.
- Полинейропатия, часто поражение тройничного нерва.

Диагностика СЗСТ

- Наличие характерных клинических симптомов СС, СКВ, ПМ, появляющихся одновременно или последовательно.
- Выявляется высокий титр антител к растворимому ядерному антигену - рибонуклеопротеиду U1-RNP (более 1:100 000) в 100% случаев, высокий титр АНА (более 1:1000) крапчатого типа свечения. Антиядерные антитела к другим ядерным растворимым антигенам (против dsДНК, Scl-70, Ro, La) отрицательные, могут выявляться РФ, антитела к нуклеосомам.
- Обнаруживается повышение СОЭ и СРБ, гипергаммаглобулинемия, гипокомplementемия, повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов.
- Наличие признаков миозита, поражения почек и легких требует выполнения КТ, МРТ, электромиографии, биопсии мышц.

Диагностические критерии СЗСТ [27]

- Серологический критерий: высокие ($\geq 1:2000$). титры антител к ядерному рибонуклеопротеиду — U1-RNP-антигену (ДЧ: 95-100%, ДС: 98%).
- Клинический критерий:

2a – синдром Рейно;

2b – синовит;

2c – миозит;

2d – отек пальцев.

Для постановки диагноза СЗСТ необходимо наличие серологического критерия, критерия 2a и 2-3 критериев от 2b до 2d (ДЧ – 62,5%; ДС – 86,2%).

Примеры формулировки диагноза

1. Смешанное заболевание соединительной ткани: синдром Рейно, отек кожи кистей, эзофагит, миопатия, экссудативный плеврит, перикардит.

2. Смешанное заболевание соединительной ткани: синдром Рейно, миалгии, артралгии, антиU1-RNP (титр).

Лечение СЗСТ

- При легкой форме заболевания - НПВП и аминохинолиновые лекарственные средства, в некоторых случаях – низкие дозы ГКС (преднизолон в дозе 5-15 мг в сутки).
- При умеренно выраженной и тяжелой форме СЗСТ назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут перорально, затем постепенно снижают дозу до поддерживающей (5-10 мг/сут).
- Возможно применение иммунодепрессантов (циклофосамид, азатиоприн, метотрексат) или назначение комбинированной терапии ГКС и иммунодепрессантами.
- При появлении признаков миозита или системной склеродермии проводят соответствующее лечение.

Десятилетняя выживаемость составляет 80%. Основными причинами смерти являются легочная гипертензия, почечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Перекрестные формы системных заболеваний соединительной ткани

Термин *перекрестные формы СЗСТ* – *перекрестный синдром* используется при наличии у пациента двух или более системных заболеваний соединительной ткани. Наиболее часто встречаются: СС и ДМ/ПМ, СС и РА, СКВ и РА, СКВ и ПМ, РА и ПМ, РА и системный васкулит.

Диагностика основана на выявлении клинико-лабораторных, иммунологических и других диагностических критериев обоих заболеваний. Лечение определяется преобладанием симптомов одного из заболеваний, активностью и прогнозом его течения.

9. СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Синдром Шегрена – аутоиммунное системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, при котором поражаются экзокринные железы и вовлекаются другие органы.

Различают первичный и вторичный СШ.

Первичный СШ или болезнь Шегрена является самостоятельной нозологической формой.

Синдром Шегрена (в зарубежной литературе - *вторичный синдром Шегрена*) развивается примерно в 30% случаев при АРЗ (РА, СКВ, ССД, ПМ/ДМ, СЗСТ), а также при тиреоидите Хашимото, первичном билиарном циррозе, хроническом аутоиммунном гепатите.

Заболеваемость СШ колеблется от 4 до 250 случаев на 100000 населения, наиболее часто в возрасте 35-50 лет. Соотношение женщин и мужчин с СШ 8-10/1.

Код по МКБ-10: М 35.0 – сухой синдром (Шегрена)

Этиология, патогенез

Выявлена связь заболевания с антигенами HLA DR3, DQ1, DQ2, B8 и др. В развитии СШ имеют значение вирусные инфекции (герпесвирусы, ретровирусы, цитомегаловирусы), нарушения регуляции иммунного ответа, дисбаланс половых гормонов (андрогены/эстрогены). Наблюдается лимфоцитарная инфильтрация экзокринных желез - слезных, слюнных и других, следствием которой является их воспаление и разрушение. Т-лимфоциты, инфильтрирующие ткани желез, продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, γ -ИФН и др.), активируют В-клетки. В свою очередь поликлональная В-клеточная активация сопровождается синтезом аутоантител против антигенов Ro (SS-A) и La (SS-B), РФ, антиядерных антител. Происходит пролиферация клеток протоков экзокринных желез, обтурация их протоков, в дальнейшем - атрофия желез и выраженное нарушение их функции. Возникает сухость слизистых оболочек глаза, полости рта, желудочно-кишечного тракта и др., у трети пациентов развиваются внежелезистые поражения внутренних органов (артриты, синдром Рейно, лимфаденопатия, интерстициальная пневмония и др.).

Клинические симптомы СШ, связанные с поражением желез

- Вследствие снижения продукции слезы и муцинов, изменения качества слезной жидкости (снижается содержание лизоцима, лактоферрина, секреторного IgA и др.) развивается *сухой кератоконъюнктивит*. Пациента беспокоят сухость глаз - ксероофтальмия (синдром сухого глаза), ощущения "песка" в глазах, светобоязнь, рези и жжение в области глаз, появление отделяемого в виде длинных слизистых нитей. При развитии кератита ухудшается зрение, развиваются язвы и перфорация роговицы.
- Поражение слюнных желез – *хронический сиалоаденит*, сопровождается снижением слюноотделения (ксеростомия), нарушением жевания, глотания, образованием конкрементов слюнных протоков, снижением восприятия запаха и вкуса. Поражаются околоушные слюнные железы, подъязычные, малые слюнные, подчелюстные железы. Характерным признаком болезни является рецидивирующий паротит. Примерно у 30% пациентов наблюдается увеличение и незначительная болезненность при пальпации околоушных/поднижнечелюстных слюнных желез, которые имеют плотную консистенцию и ровный контур. Нарушение качественного состава слюны приводит к снижению местной противомикробной защиты слизистых оболочек полости рта и губ, развитию рецидивирующего афтозного/грибкового стоматита, множественного кариеса, хейлита.
- Возможно развитие сухости кожи и слизистых оболочек другой локализации – носа, гортани, глотки (сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит), бронхов, вульвы и влагалища, возникновение хронического атрофического гастрита с секреторной недостаточностью, хронического панкреатита.
 - ✓ При болезни Шегрена обнаруживают три основных симптома: паренхиматозный сиалоаденит с ксеростомией, сухой кератоконъюнктивит, морфологические изменения в малых слюнных железах.
 - ✓ При синдроме Шегрена возможно наличие одного, или двух, или трех симптомов одновременно (сиалоаденит, сухой кератоконъюнктивит, артрит/артралгия, лимфоцитарная инфильтрация экзокринных желез).

Клинические внежелезистые (системные) проявления Синдрома Шегрена

- Слабость, быстрая утомляемость, повышение температуры, чаще связанные с обострениями паротита.
- Артралгии возникают примерно у 70% пациентов, а у 33% пациентов – артрит с локализацией, как при РА, но без эрозий.
- Часто выявляется синдром Рейно.
- Генерализованная лимфаденопатия.
- Интерстициальная пневмония, альвеолярный легочный фиброз.
- Билиарные поражение печени, поджелудочной железы.
- У трети пациентов – васкулит (лимфоцитарный, лейкоцитокластический) с поражением кожи и слизистых оболочек, периферических нервов, ЦНС, почек.
- Поражение почек – интерстициальный нефрит, тубулярный ацидоз, образование конкрементов в почках.
- Возможно развитие псевдолимфом (скопление лимфоидных клеток без гистологических признаков злокачественности), злокачественных лимфом, макроглобулинемии Вальденстрема. Вероятность развития неходжкинских лимфом при СШ в 40 раз выше, чем у здоровых людей.

Диагностика синдрома Шегрена [13]

Тесты, определяющие уровень секреции слезных желез. Функцию слезных желез можно оценивать по тесту Ширмера: определяют степень намокания полоски фильтровальной бумаги, помещенной на нижнее веко, за 5 минут. В норме намокание составляет 15 мм, при СШ - менее 10 мм.

Более высокоспецифичным тестом является окрашивание глаз при закапывании 0,1% раствора флюоресцеина или лиссамина зеленого. Определяют время разрыва флуоресцирующей пленки по появлению «сухого пятна» после последнего моргания. В норме составляет 10 секунд, при СШ временной показатель существенно уменьшается.

При офтальмоскопии на разных стадиях СШ выявляются дистрофия эпителия конъюнктивы и роговицы I-III степени, нитчатый кератит, ксероз роговицы, язва роговицы.

Тесты, определяющие уровень секреции слюнных желез. Сиалометрия используется для объективизации степени ксеростомии. При поражении слюнных желез нестимулированный ток слюны составляет менее $\leq 1,5$ мл в течение 15 мин, стимулированная (лимонный сок, 5% аскорбиновая

кислота, 40% этиловый спирт) секрция слюны также снижается - <2,5 мл/5 мин.

Сиалография - исследование протоков слюнных желез с рентгеноконтрастным веществом позволяет обнаружить расширение протоковой системы. Обнаруживают полости >1 мм в диаметре, что характерно для паренхиматозного паротита.

Сцинтиграфия слюнных желез отражает скорость выделения слюны путем определения захвата и секреции радиоактивного нуклида технеция (Tc^{99}) в течение 60 мин после его внутривенного введения.

УЗИ и МРТ слюнных желез позволяют оценить структуру, размеры желез, локализацию и степень поражения желез.

Наличие аутоантител

Антитела к ядерному антигену Ro (SS-A) или к La (SS-B) выявляются у 85-100% пациентов с СШ: одновременно к обоим антигенам выявляются в 40-50% случаев, к одному антигену Ro (SS-A) - значительно чаще, чем к La (SS-B).

Антитела к антигену Ro (SS-A) обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью, они встречаются при других АРЗ, тогда как к антигену La (SS-B) более специфичны для СШ.

Титр антител к растворимым ядерным антигенам Ro(SS-A) и La(SS-B) не отражает активность патологического процесса.

АНА и РФ определяются у 95-100% пациентов. Высокие цифры РФ характерны для пациентов с криоглобулинемическим васкулитом и морфологическими признаками формирования MALT-ткани (mucosa-associated lymphoid tissue) в слюнных/слезных железах и легких. MALT-лимфомы являются наиболее часто встречающейся формой неходжкинской лимфомы при болезни Шегрена. Криоглобулины выявляются у трети пациентов с СШ, при этом отсутствует связь заболевания с вирусами гепатита В и С.

Другие лабораторные показатели. В 50% случаев обнаруживаются анти tireодные антитела, часто развивается гипотиреоз. В 70% случаев отмечается увеличение СОЭ, общего белка, гипергаммаглобулинемия (за счет увеличения IgG и IgA, реже IgM). Моноклональная секрция иммуноглобулинов (чаще IgM) выявляется у 20%, при этом в половине случаев диагностируются неходжкинские лимфомы.

В 33% случаев выявляется анемия, в 25% - лейкопения.

Биопсия слюнных желез. В сложных диагностических случаях проводится биопсия слюнных желез, выявляющая характерные

гистологические изменения – лимфогистиоплазмочитарную инфильтрацию, множественные крупные скопления лимфоцитов (часто фолликулоподобные) с атрофией ацинусов.

Европейские-Американские критерии диагноза СШ [12]

- ✓ Глазные симптомы (1 из 3-х):
 - сухость в глазах более 3 месяцев;
 - ощущение инородного тела в глазах;
 - использование искусственной слезы более трех раз в день.
- ✓ Ротовые симптомы (1 из 3-х):
 - сухость во рту более 3 месяцев;
 - припухание слюнных желез;
 - необходимость смачивать полость рта.
- ✓ Глазные тесты (1 из 2-х):
 - нестимулированный тест Ширмера <5 мм/5 мин;
 - витально окрашиваемые пятна на роговице.
- ✓ Положительная губная биопсия (кол-во фокусов >1 в 4 мм^2).
- ✓ Ротовые тесты (1 из 3-х):
 - нестимулированная слюнная секреция $<0,1$ мл/мин;
 - отклонение от нормы на сиалограмме околоушной слюнной железы и слюнной сцинтиграмме.
- ✓ При иммунологическом анализе крови выявляются положительные Ro(SSA) – и/или La(SSB)-антитела.

Классификационные критерии синдрома Шегрена (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance [13])

- Наличие анти-SS-A/Ro и (или) анти-SS-B/La антиядерных антител или позитивный РФ и АНФ.
- В биоптате малых слюнных желез обнаруживается очаговая лимфоцитарная инфильтрация – ≥ 1 фокуса в 4 мм^2 (фокус - скопление не менее 50 лимфоидных клеток в 4 мм^2 поверхности слюнной железы, средний фокус оценивается по 4 малым слюнным железам).
- Сухой кератоконъюнктивит – ≥ 3 баллов по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зелёным (исключить применение антиглаукомных глазных капель, угнетающих продукцию внутриглазной жидкости, операции на роговице и блефаропластику).

Заболевание может быть классифицировано как *синдром Шегрена* при соответствии двум из трех пунктов критериев при исключении облучения головы и шеи, гепатита С, ВИЧ-инфекции, саркоидоза, амилоидоза, IgG4-связанного заболевания, РА, СКВ, ССД и других аутоиммунных заболеваний.

Примеры формулировки диагноза

1. Болезнь Шегрена, острое течение, выраженная стадия, активность III степени, с поражением слюнных желез с гипофункцией III степени (сиалоденит, ксеростомия II степени, стоматит, пришеечный кариес с выпадением зубов), с поражением слезных желез с гиполакримией III степени, глаз (сухой кератоконъюнктивит, дистрофия роговицы II степени), суставов (неэрозивный полиартрит, функциональный класс II), желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, недостаточность поджелудочной железы), генерализованная лимфаденопатия.
2. Болезнь Шегрена, подострое течение, активность II степени с поражением слюнных желез (двусторонний паротит, парадонтоз, пришеечный кариес с выпадением зубов), слезных желез (сухой кератоконъюнктивит), суставов (полиартрит, функциональный класс II), с поражением сосудов (синдром Рейно), желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит).
3. Болезнь Шегрена, хроническое течение, начальная стадия, активность I степени, с поражением слюнных желез с гипофункцией I степени (стоматит), с поражением слезных желез с гиполакримией I степени, глаз (сухой кератоконъюнктивит), суставов (полиартралгии, функциональный класс I).

Лечение синдрома Шегрена

Общие рекомендации. Следует избегать факторов, приводящих к сухости слизистых оболочек глаза и ротовой полости (кондиционированный воздух, сигаретный дым, сильный ветер, длительная зрительная, речевая или психоэмоциональная нагрузка), употребления алкоголя, курения, приема ЛС, снижающих слюноотделение (антидепрессанты, антигистаминные, антихолинергические).

При сухости слизистой оболочки полости рта рекомендовано питье жидкости маленькими глотками, жевание не содержащих сахар

жевательных резинок. Необходимы тщательная гигиена полости рта и регулярное наблюдение у стоматолога.

Терапия сухого кератоконъюнктивита

- Искусственные слезы, содержащие 0,1-0,4% гиалуронат натрия, 0,5-1% гидроксипропилметилцеллюлозу, 0,5-1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,1-3% декстран 70, применять 3-4 и более раз в день.
- Рекомендуются глазные капли на основе сыворотки крови крупного рогатого скота (Адгелон). Назначают по 1-2 капле в конъюнктивальный мешок 3-6 раз в день в течение 14 дней. Проводят дренаж слезных протоков.
- Применение НПВС (0,1% индометацин, 0,1% диклофенак) уменьшает дискомфортные ощущения в глазах, но может провоцировать повреждения роговицы.
- ЛС, повышающие количество муциноподобных веществ и слезной жидкости – 2% офтальмологическая эмульсия ребамипида, 2% раствор диквафозола – агониста пуриновых P2Y₂ рецепторов.
- Циклоспорин – 0,05% глазные капли 2 раза в день в течение 6-12 мес.
- ГКС в низких дозах короткими курсами (до двух недель) при обострении сухого кератоконъюнктивита.

При сухости слизистой оболочки полости рта рекомендовано:

- Использование искусственных заменителей слюны на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы в виде жидкости для полоскания рта.
- Холинергические ЛС – пилокарпин (внутри 5 мг 3–4 раза в сутки) или цевимелина гидрохлорид по 30 мг 3 раза в день для стимуляции слюноотделения. Противопоказаны при бронхоспазме и закрытоугольной глаукоме.
- Для купирования болевого синдрома, обусловленного отеком слюнной железы, используются теплые компрессы, анальгетики, НПВС.
- При развитии инфекции показано локальное и системное противогрибковое лечение (нистатин, клотримазол, флуконазол), антибактериальная терапия.

При сухости верхних дыхательных путей (ринит, синусит, ларингит, бронхит) назначают бромгексин или ацетилцистеин.

При сухости кожи и влагалища применяются лубриканты.

Лечение внежелезистых проявлений СШ

- Для уменьшения артралгий назначают НПВС, гидроксихлорохин по 200-400 мг/сут, малые дозы ГКС (преднизолон 5 мг/день или через день).
- При отсутствии тяжелых системных проявлений СШ, но наличии умеренных и значительных изменений лабораторных показателей активности заболевания, назначают малые дозы ГКС в комбинации с лейкераном 2-4 мг/сут в течение 12 месяцев, с переходом на дозу 6-14 мг/неделю в течение нескольких лет.
- При васкулите, когда отсутствуют угрожающие жизни системные проявления, назначают низкие дозы ГКС в комбинации с циклофосфаном 200 мг/неделю в течение 3-х месяцев, с переходом на 400 мг/месяц.
- При васкулите с тяжелыми системными проявлениями проводят терапию ГКС (20-60 мг/сут) в комбинации с лейкераном (6-10 мг/сут), или циклофосфаном (0,8-3,0 г/месяц) и интенсивной терапией (пульс-терапия ГКС в сочетании с циклофосфаном и экстракорпоральными методами).
- Лечение ритуксимабом проводится при тяжелых системных проявлениях СШ и в случаях резистентности к терапии.
- Внутривенный иммуноглобулин назначают при аутоиммунной тромбоцитопении, гемолитической анемии, агранулоцитозе, сенсорной нейропатии, резистентной к терапии.

ВАСКУЛИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫМИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ (АНЦА – ВАСКУЛИТЫ)

АНЦА-ассоциированные васкулиты относятся к группе системных васкулитов (СВ) – гетерогенной группе заболеваний, в основе которых лежит генерализованное иммуновоспалительное повреждение кровеносных сосудов разного калибра с последующим вовлечением в патологический процесс органов и тканей, кровоснабжаемых соответствующими сосудами.

Классификация системных васкулитов

- *Первичные* (как самостоятельные нозологические единицы).
- *Вторичные васкулиты или васкулопатии*, ассоциированные с инфекциями, опухолями, системными болезнями соединительной ткани, ЛС, дефицитом компонентов системы комплемента, пересадкой органов.

Современная классификация СВ учитывает калибр пораженных сосудов и механизмы их повреждения (таблица 25).

АНЦА-ассоциированные васкулиты СВ включают 3 нозологические формы: гранулематозный полиангиит (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера; микроскопический полиангиит (МП), эозинофильный гранулематоз с полиангитом (ЭГПА), ранее – синдром Черджа-Стросс.

ГПА встречается примерно у одного из 25 000 человек, может возникать в любом возрасте, наиболее часто в 40 лет.

МПА встречается редко (примерно 13–19 случаев на миллион), средний возраст начала заболевания – 50 лет.

Частота возникновения ЭГПА – примерно 3 случая на миллион, средний возраст для начала болезни – 48 лет.

Код по МКБ:

М 30.1 – Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

М 31.1 – Гранулематозный полиангиит

М 31.7 – Микроскопический полиангиит

Таблица 25 – Современная классификация СВ (Chapel Hill Consensus Conference, 2012г), [11]

<p>Васкулит с поражением сосудов крупного калибра</p> <ul style="list-style-type: none"> • артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит) • гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия
<p>Васкулит с поражением сосудов среднего калибра</p> <ul style="list-style-type: none"> • узелковый полиартериит • болезнь Кавасаки
<p>Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра <i>Васкулит, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • микроскопический полиангиит • гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) • эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс) <p><i>Иммунокомплексные васкулиты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • заболевания, ассоциированные с антителами к БМК (синдром Гудпасчера) • криоглобулинемический васкулит • IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна-Геноха) • гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q васкулит)
<p>Вариабельный васкулит</p> <ul style="list-style-type: none"> • болезнь Бехчета • синдром Когана
<p>Васкулит с поражением сосудов единственного органа</p> <ul style="list-style-type: none"> • кожный лейкоцитокластический ангиит • кожный артериит • первичный васкулит центральной нервной системы • изолированный аортит • другие
<p>Васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями</p> <ul style="list-style-type: none"> • васкулит при СКВ • ревматоидный васкулит • саркоидный васкулит • другие
<p>Васкулит, ассоциированный с определенными этиологическими факторами</p> <ul style="list-style-type: none"> • криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С • васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В • аортит, ассоциированный с сифилисом • лекарственный иммунокомплексный васкулит • лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит • паранеопластический васкулит • другие

Этиология и патогенез СВ

Выявлена связь СВ с вирусами (HBV-инфекция, ВИЧ-инфекция, парвовирус В19, вирус Эпштейн-Барра), бактериями (стрептококки, стафилококки), грибами (аспергиллы), ЛС, злокачественными заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани.

В основе патогенеза СВ лежит воспалительная инфильтрация и некроз стенки сосуда, приводящие к разрыву и кровоизлиянию в окружающие ткани, образованию тромбов и ишемическим повреждениям тканей. Патологические изменения связаны с иммунными механизмами, опосредованными аутоантителами, иммунными комплексами, Т-лимфоцитами.

При АНЦА-васкулитах происходит образование аутоантител к специфическим антигенам цитоплазмы нейтрофилов – протеиназе 3 (ПР-3) и миелопероксидазе (МПО). Под действием провоспалительных цитокинов антигены цитоплазмы нейтрофилов перемещаются на клеточную мембрану, происходит активация и адгезия нейтрофилов к эндотелиальным клеткам сосудов. Последующее связывание АНЦА с ферментами нейтрофилов приводит к их дегрануляции, высвобождению воспалительных медиаторов и цитокинов, лизису эндотелиальных клеток и некротическому васкулиту, сопровождающемуся образованием гранулем.

При МПА могут выявляться АНЦА, но отсутствует гранулематозное воспаление в отличие от ГПА и ЭГПА.

Клинические симптомы системных васкулитов

Общие симптомы: лихорадка, похудание, общая слабость.

Признаки системности патологического процесса: поражение нескольких органов и систем: артралгии, миалгии, поражения кожи, лёгких, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы.

Клиника СВ значительно различается в зависимости от локализации и степени поражения сосуда. Основные клинические проявления СВ в зависимости от калибра поражённого сосуда приведены в таблице 26.

Клинические симптомы гранулематоза с полиангиитом (Вегенера)

- Характерна триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей, легких и почек. ГПА может проявляться изолированным поражением верхних дыхательных путей или сочетанием перечисленных поражений.

Таблица 26 – Основные клинические проявления СВ в зависимости от калибра поражённого сосуда

<i>Поражённый сосуд</i>	<i>Возможные клинические проявления</i>
<i>СВ крупных/средних сосудов</i>	
<i>Общая сонная артерия</i>	Головокружение, головная боль, синкопальные состояния
<i>Верхнечелюстная артерия</i>	Перебегающая боль в мышцах при жевании
<i>Глазная артерия</i>	Потеря зрения
<i>Почечная артерия</i>	Гипертензия, почечная недостаточность
<i>Мезентериальные артерии</i>	Ишемический энтероколит
<i>Коронарные артерии</i>	Стенокардия, инфаркт миокарда
<i>Легочная артерия</i>	Кашель, кровавая мокрота, одышка, инфаркт легкого
<i>СВ сосудов мелкого калибра</i>	
<i>Кожа</i>	Сетчатое ливедо, подкожные узелки, пурпура, кожные язвы, некрозы пальцев
<i>Периферические нервы</i>	Мононевриты
<i>Мышцы</i>	Миалгии
<i>Суставы</i>	Артралгии
<i>Почки</i>	Некротизирующий гломерулонефрит
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	Язвы, кровотечения
<i>Сердце</i>	Миокардит, аритмия
<i>Легкие</i>	Легочные альвеолярные кровотечения
<i>Серозные оболочки</i>	Перикардиты, плевриты
<i>Глаза</i>	Кровоизлияния в сетчатку глаза, склериты

- Наиболее часто поражаются верхние дыхательные пути (90%): язвенно-некротический ринит, синусит, поражение органа слуха, трахеи, гортани с формированием подскладочной гранулемы. Могут развиваться перфорации носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, деструктивный пансинусит с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потеря слуха, стеноз гортани.
- Поражение легких (50-70%): множественные узлы или инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей, ателектазы, пневмония. Часто поражение легких протекает бессимптомно.
- Поражение почек (80-90%): пролиферативный очаговый гломерулонефрит с полулуниями, некрозом и тромбозом отдельных петель и больших сегментов клубочков. Может развиваться остонефритический синдром, почечная недостаточность, или бессимптомная протеинурия, микрогематурия, реже макрогематурия.

- Поражения органа зрения (50%): периорбитальная гранулема, приводящая к слепоте каждого пятого пациента, эписклерит, васкулит зрительного нерва, окклюзия артерий сетчатки.
- Поражение кожи (25-35%): геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания, сетчатое ливедо, гангренозная пиодермия.
- Поражение периферической нервной системы (20-30%): сенсорно-моторный множественный мононеврит, реже дистальная симметричная полинейропатия, неврит V, VII пары черепно-мозговых нервов.
- Поражение сердца (20%): ИБС, высокий риск инфаркта миокарда, инсульта, периферической артериальной окклюзии.
- Поражение желудочно-кишечного тракта (5%): боли в животе, тошнота, рвота, диарея, кровотечение.
- При ГПА в сравнении с другими АНЦА-васкулитами наиболее высокий риск развития обострений и рецидивов, даже на высоких дозах иммуносупрессантов.

Клинические симптомы микроскопического полиангиита

- Клинические симптомы сходны с ГПА, но поражение верхних дыхательных путей отсутствует или минимальное, нет деструктивных гранулем в легких.
- У 50% пациентов развивается тяжелый легочно-почечный синдром: некротизирующий альвеолит (выявляются антитела к ПР-3), фиброзирующий альвеолит (антитела к МПО), поражение почек (в 40-55% – быстро прогрессирующий гломерулонефрит).
- Поражение кожи (70%): язвенно-геморрагические высыпания, сетчатое ливедо, некрозы кожи, тканей.
- Поражения органа зрения (30%): склерит и эписклерит.
- Поражение нервной системы (30%): множественный мононеврит с поражением периферических и черепно-мозговых нервов, церебральный васкулит.
- Поражение желудочно-кишечного тракта (10%): боли в животе, тошнота, рвота, диарея, кровотечение.
- Характерно более агрессивное течение, чем при ГПА или ЭГПА.

Клинические симптомы эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (Черджа-Стросс)

- ЭГПА сочетается с эозинофилией, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, назальным полипозом, или с их сочетанием.

- Клиническое развитие проходит 3 стадии. На 1-й стадии на протяжении нескольких лет имеются симптомы бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, лекарственной непереносимости, повышение числа эозинофилов в крови. На 2-й стадии присоединяются эозинофильная пневмония или гастроэнтерит, часто эозинофилия крови более 10%. Стадия 3-я - развитие некротизирующего васкулита.
- Поражение легких (70%): мигрирующие инфильтраты (эозинофильная пневмония) или узлы без полостей распада, эозинофильный плеврит, умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов.
- Поражение почек 20-45%: гломерулонефрит.
- Поражение сердца (30-50%): перикардит, эндомиокардит, коронарит, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости.
- Поражение кожи (64%): геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания преимущественно на коже конечностей, уртикарные высыпания.
- Поражение периферической нервной системы (64%): сенсорно-моторный множественный мононеврит.
- Поражение центральной нервной системы (10%): неврит черепно-мозговых нервов, острое нарушение мозгового кровообращения, судороги, кома.
- Поражения органа зрения (30%): склерит и эписклерит.
- Поражение желудочно-кишечного тракта (10%): эозинофильный гастроэнтерит, васкулит стенки кишечника.

Диагностика системных васкулитов [31, 32, 33]

Диагностика СВ основана на комплексной оценке клинической картины, данных лабораторных, инструментальных, морфологических исследований. Требуется исключение всех причин, способных привести к развитию вторичного васкулита.

Лабораторные показатели, характерные для СВ

- Общий анализ крови: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, для ЭГПА характерна эозинофилия свыше $1,5 \times 10^9/\text{л}$.
- Общий анализ мочи: протеинурия, гематурия, клеточные цилиндры. Определяют уровень сывороточного креатинина, СКФ, уровни электролитов, проводят исследование суточной мочи и др.
- Маркеры воспаления - содержание СРБ и СОЭ коррелируют с активностью заболевания.

Иммунологические исследования для диагностики СВ

- Выявление АНЦА подтверждает диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита. Содержание антител коррелирует с активностью заболевания.
- Скрининговый тест на выявление АНЦА – реакция НИФ. Выделяют два основных типа свечения АНЦА: цитоплазматический (ц-АНЦА) и перинуклеарный (п-АНЦА).
- После получения положительного ответа в методе НИФ определяют специфичность антител методом ИФА: цитоплазматические антитела реагируют с протеиназой-3, перинуклеарные антитела – с миелопероксидазой.
- Частота обнаружения АНЦА при АНЦА-СВ и их специфичность различаются (таблица 27):
 - при ГПА антитела к ПР-3 (ц-АНЦА) выявляют у большинства пациентов - в 90% случаев, тогда как к МПО (п-АНЦА) только в 10% случаев.
 - при ЭГПА антитела к МПО обнаруживают у 50-75% пациентов, тогда как к ПР-3 только в 10% случаев;
 - при МП с равной частотой обнаруживаются антитела к ПР-3 и к МПО - в 50% случаев.

Таблица 27 – Частота обнаружения АНЦА при системных васкулитах

Тип свечения (НИФ)	Специфичность антител (ИФА)	Заболевание	Встречаемость (%)
<i>ц-АНЦА</i>	Обнаруживаются антитела против протеиназы-3	<ul style="list-style-type: none"> • Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) • Микроскопический полиангиит • Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс) 	<ul style="list-style-type: none"> • 90 • 50 • 10
<i>п-АНЦА</i>	Обнаруживаются антитела против миелопероксидазы	<ul style="list-style-type: none"> • Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс) • Микроскопический полиангиит • Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) без антител против протеиназы-3 (ц-АНЦА) 	<ul style="list-style-type: none"> • 75 • 50 • 10

Другие заболевания и СВ, при которых выявляются АНЦА

- Перинуклеарные АНЦА (п-АНЦА) включают в себя наряду с антителами к МПО антитела к другим компонентом цитоплазматических гранул нейтрофилов (эластазе, катепсину, лактоферрину). Некоторые п-АНЦА не характерны для васкулита, но обнаруживаются при других заболеваниях. По этой причине при диагностике васкулита получение перинуклеарного типа свечения в реакции НИФ всегда дополняется исследованием на антитела к миелопероксидазе с помощью ИФА или комплексным исследованием нескольких АНЦА.
- П-АНЦА могут выявляться при IgA-ассоциированном васкулите (геморрагический васкулит, в 20-30% случаев), узелковом периартериите (2%), редко при СКВ, РА.
- П-АНЦА (чаще к МПО) обнаруживаются у пациентов с синдромом Гудпасчера (10-15%) совместно с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК).
- П-АНЦА могут выявляться при быстро прогрессирующем гломерулонефрите (в 50% случаев), идиопатическом альвеолярном геморрагическом синдроме, язвенном колите (40-50%), болезни Крона (10-20%), первичном билиарном циррозе, хронических гепатитах, паранеопластических васкулитах.

Поражение мелких сосудов кожи и внутренних органов нередко является вторичным и возникает при длительном нахождении антигена в организме (инфекции, опухоли, ЛС и др.). Для проведения дифференциальной диагностики между первичными и вторичными СВ (васкулопатии) выполняются лабораторные, инструментальные, гистологические исследования.

Лабораторные исследования, используемые для дифференциальной диагностики СВ:

- определение антител к dsДНК, АНА, РФ, антител к фосфолипидам для исключения АРЗ;
- определение концентрации креатинина, печеночных ферментов, КФК (исключение воспалительной миопатии);
- бактериологическое исследование крови; определение маркеров вируса гепатита В, С, ВИЧ, сифилиса;
- электрофорез белков сыворотки и мочи, анализ стернального пунктата для исключения лимфопролиферативных заболеваний;
- определение онкомаркеров.

Инструментальные методы исследования, используемые для дифференциальной диагностики СВ:

- риноскопия, ларингоскопия, бронхоскопия, рентгенография легких и придаточных пазух носа, КТ, КТ высокого разрешения, МРТ;
- определение ФВД;
- ФГДС, колоноскопия;
- ультразвуковая доплерография сосудов, сердца,
- УЗИ внутренних органов,
- ангиография чревного ствола и почечных артерий,
- МРТ крупных кровеносных сосудов и аорты,
- электромиография.

Гистологическое исследование при СВ. В связи с большим числом случаев серонегативных вариантов СВ биопсия является обязательным компонентом постановки диагноза при АНЦА-васкулитах, гигантоклеточном артериите, узелковом полиартериите. Выполняют биопсию наиболее доступной пораженной ткани.

Гистологические признаки васкулита:

- Инфильтрация сосудистой стенки различными комбинациями лейкоцитов и лимфоцитов.
- Фиброз и гипертрофия интимы, вторичное формирование тромба, фибриноидный некроз – разрушение всех слоев стенки.
- Лейкоцитоклазия – обнаружение в сосудах и вокруг них мелких фрагментов ядер («ядерной пыли») разрушенных воспалительных клеток вследствие разрушения лейкоцитов.
- Периваскулярная инфильтрация.
- Возможно наличие (при иммунофлюоресцентном исследовании) незначительного количества депозитов иммуноглобулинов и комплемента в стенках сосудов или полное их отсутствие.
- Ни одно из патоморфологических изменений не является специфическим для отдельных васкулитов. Интерпретация данных биопсии должна производиться только с учетом клиники.

При постановке диагноза АНЦА-васкулитов проводится анализ соответствия данных перечисленных выше исследований с классификационными критериями (таблица 28).

Важным аспектом диагностики является знание возрастных приоритетов СВ (таблица 29). Если появляются симптомы СВ в нехарактерной для него возрастной группе, следует предположить вторичный васкулит.

Таблица 28 – Классификационные критерии АНЦА-СВ

Нозологическая Форма	Критерии	Характеристика
<i>Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)</i>	1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
	2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	3. Изменения мочи	Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	4. Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
	<i>Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%</i>	
<i>Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа- Стросс)</i>	1. Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе
	2. Эозинофилия	Эозинофилия > 10% от общего количества лейкоцитов
	3. Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок
	4. Рентгенологические признаки легочных инфильтратов	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
	5. Патология гайморовых пазух	Боль или рентгенологические изменения
	6. Экстраваскулярная эозинофилия по данным биопсии	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве
	<i>Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%</i>	
<i>Микроскопический полиангиит</i>	Классификационные критерии не разработаны	

Таблица 29 – Возрастные приоритеты системных васкулитов

Возраст пациентов	Наименование СВ
<i>Детский возраст</i>	Васкулит Шенлейн-Геноха, васкулит Кавасаки
<i>Молодой возраст</i>	Узелковый периартериит, болезнь Бехчета, болезнь Такаясу
<i>Средний возраст</i>	Гранулематозный полиангит (Вегенера), микроскопический полиангит, эозинофильный полиангит (Черджа-Стросс)
<i>Пожилой возраст</i>	Гигантоклеточный артериит Хортон, ревматическая полимиалгия

Часто возникает необходимость дифференциальной диагностики АНЦА-ассоциированных васкулитов с иммунокомплексными, реже с васкулитами сосудов среднего и крупного калибра. Алгоритм дифференциальной диагностики системных васкулитов представлен на рисунке 3.

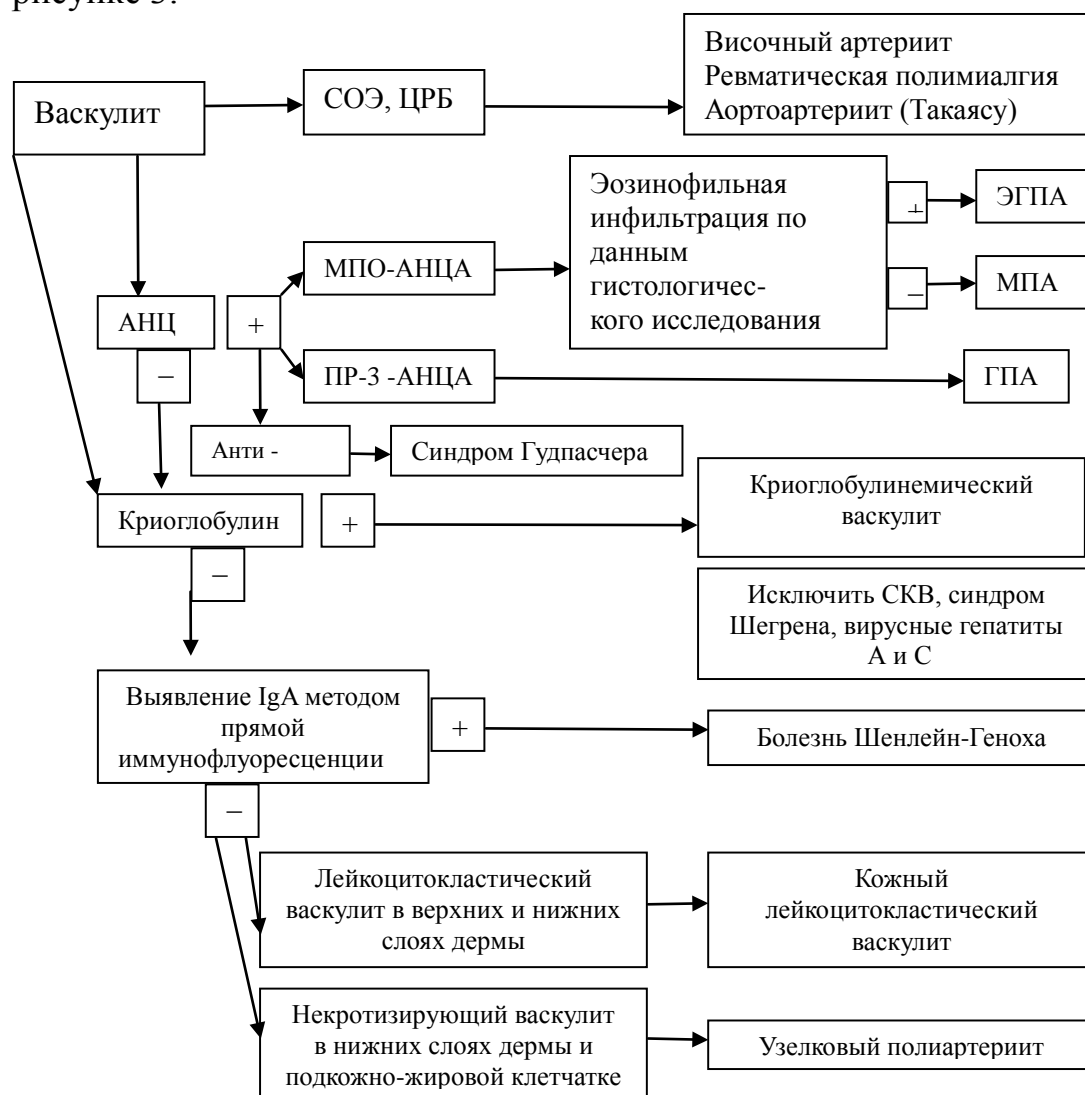


Рисунок 3 – Алгоритм дифференциальной диагностики системных васкулитов

Пример формулировки диагноза

1. Гранулематоз с полиангиитом, хроническое течение, развернутая стадия, активность 1 степени с поражением легких (инфильтративное поражение легких, дыхательная недостаточность I), органов зрения (правосторонний экзофтальм, полная атрофия зрительного нерва правого

глаза, частичная атрофия зрительного нерва левого глаза), почек (нефропатия, хроническая болезнь почек С3а).

2. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), острое течение, развернутая стадия, активность 3 степени с поражением верхних дыхательных путей (ринит, гнойно-геморрагический синусит), слизистой полости рта (язвенный стоматит), органов слуха (оссифицирующий лабиринтит), органов зрения (двухсторонний кератит), легких (инфильтративное поражение легких, эмпиема плевры, дыхательная недостаточность III), почек (нефропатия с прогрессирующей почечной недостаточностью), сердца (экссудативный перикардит), желудочно-кишечного тракта (инфаркт печени), нервной системы (полинейропатия), кожи (геморрагические высыпания), суставов (полиартрит, функциональный класс II).

Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов [18]

Лечение проводится в 3 этапа.

- 1 этап – индукция ремиссии продолжительностью 3-6 месяцев. Используемые ЛС и методы терапии: ГКС, ГКС+цитостатики, цитостатики, иммуноглобулины для внутривенного введения, биологические ЛС, плазмаферез, эскалационная терапия (пульс-терапия метилпреднизолоном + циклофосфамид + плазмаферез).
- 2 этап – поддержание ремиссии: терапия цитостатиками + ГКС в течение 2-5 лет (до достижения клинико-лабораторной ремиссии).
- 3 этап – лечение рецидивов СВ.

Для индукции ремиссии генерализованного АНЦА-СВ рекомендуется использовать комбинацию циклофосфамида+ГКС (метилпреднизолон или преднизолон).

Тактика лечения различается в зависимости от степени тяжести СВ и ответа на проводимую терапию. Имеются 2 схемы лечения, различающиеся способом введения ЛС - внутривенным или пероральным.

1 схема. Циклофосфамид в режиме пульс-терапии: внутривенно 15 мг/кг (не более 1 г) с интервалами между 3 первыми курсами 2 недели, затем каждые 3 недели.

+ Метилпреднизолон в режиме пульс-терапии: внутривенно 0,5-1 г/сутки 3 дня подряд с последующим назначением преднизолона внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта начинают

постепенно снижать дозу преднизолона по 1,25 мг на 25% в месяц до достижения дозы преднизолона 20 мг/сутки, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/сутки. В дальнейшем возможно снижение дозы ГКС на 1,25 мг каждые 4 недели.

При повышении сывороточного креатинина или в пожилом возрасте пациента используют более низкие дозы циклофосфана (таблица 30).

Таблица 30 – Модификация дозы внутривенного циклофосфана в зависимости от возраста пациента и уровня креатинина сыворотки крови

Возраст	Креатинин < 300 ммоль/л	Креатинин 300- 500 ммоль/л
< 60	15 мг/кг/пульс	12,5 мг/кг/пульс
60- 70	12,5 мг/кг/пульс	10 мг/кг/пульс
> 70	10 мг/кг/пульс	7,5 мг/кг/пульс

2-я схема. Циклофосфан внутрь 2 мг/кг/сутки (не более 200 мг/сутки) со снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки при достижении ремиссии (в течение 3-12 месяцев).

При наличии почечной недостаточности доза циклофосфана внутрь должна быть снижена на 25-50%. Дополнительно назначают преднизолон внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром (после еды) до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта снижение дозы преднизолона проводят по схеме, описанной выше.

Комбинация метотрексат+ГКС. Назначают при АНЦА-ассоциированных ограниченных васкулитах (локальная патология верхних дыхательных путей), без быстро прогрессирующего нефрита (креатинин < 150 ммоль/л) и тяжелого поражения легких. Доза метотрексата составляет 15-25-30 мг/нед.

Комбинация микофенолата мофетил+ГКС. Микофенолата мофетил обладает ренопротективными свойствами. Назначают 1-2 г/сутки в один или несколько приемов с продолжительностью не менее 6 месяцев. ГКС назначают в стандартной дозе.

Выделяют *рефрактерный вариант течения СВ*, при котором отсутствует обратное развитие клинических проявлений заболевания или отмечается увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 недель стандартную патогенетическую терапию.

Лечение рефрактерного СВ и СВ с рецидивирующим течением

- *Генно-инженерные биологические ЛС.* Ритуксимаб – химерные моноклональные антитела к CD20 рецептору В-лимфоцитов. Режим дозирования: внутривенно 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель. Лечение сочетают с назначением ГКС в стандартной дозе, поддерживающей терапией азатиоприном, микофенолата мофетиллом. Возможно сочетание ритуксимаба и циклофосфамида в стандартной дозе на протяжении одного или нескольких месяцев при тяжелом течении заболевания, в том числе при развитии быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

При развитии рецидива после ремиссии, индуцированной ритуксимабом, рекомендован повторный курс. Могут быть эффективны более низкие дозы ритуксимаба (500-1000 мг). Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное назначение повторного курса ритуксимаба.

Возможно применение *инфликсимаба* (химерные антитела к ФНО- α , этанерцепта (антитела к растворимому ФНО- α), при ЭГПА - *омализумаба* (химерные антитела против рецептора IgE).

- *Нормальный иммуноглобулин человека для внутривенного введения* назначают при рефрактерном течении АНЦА-васкулитов, при наличии противопоказаний для цитостатиков (инфекционные осложнения, беременность, до и после хирургического вмешательства). Режим дозирования: внутривенно медленно (20 капель в минуту) 0,4-2г/кг 1 раз/сутки, 3-5 суток. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Побочные эффекты: гриппоподобный синдром.

- *Плазмаферез.* Механизм действия: подавление иммунного воспаления путем удаления антител, иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, простагландинов. Режим дозирования: 7- 10 процедур в течение 14 суток с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объемом 4,5-5% альбумина человека. Присоединяют при неэффективности индукционной терапии, в случаях активного тяжелого заболевания с повышением уровня креатинина более 500 ммоль/л, а также при геморрагическом альвеолите.

- *Эскалационная терапия:* плазмаферез + ГКС + цитостатики. Режим дозирования: 7-10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (60 мл/кг/сут) с замещением плазмы равным объемом 4-5% альбумина в

сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (15 мг/кг/сутки) и циклофосфамидом (10 мг/кг/сутки).

Дополнительные ЛС. В комплексном лечении АНЦА-васкулитов используются антиагреганты - низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, дипиридамол; антикоагулянты (гепарин, варфарин); вазодилататоры; ингибиторы АПФ.

При ГПА в случаях с доказанным носительством *Staph. aureus*, а также для профилактики пневмоцистной инфекции у пациентов, получающих циклофосфамид, назначают триметоприм/сульфаметоксазол.

Если у пациента нарушена функция почек в связи с тяжелой почечной недостаточностью, проводится программный гемодиализ.

Алгоритм ведения АНЦА-ассоциированных васкулитов, разработанный Британским обществом ревматологов [18], представлен на рисунке 4.

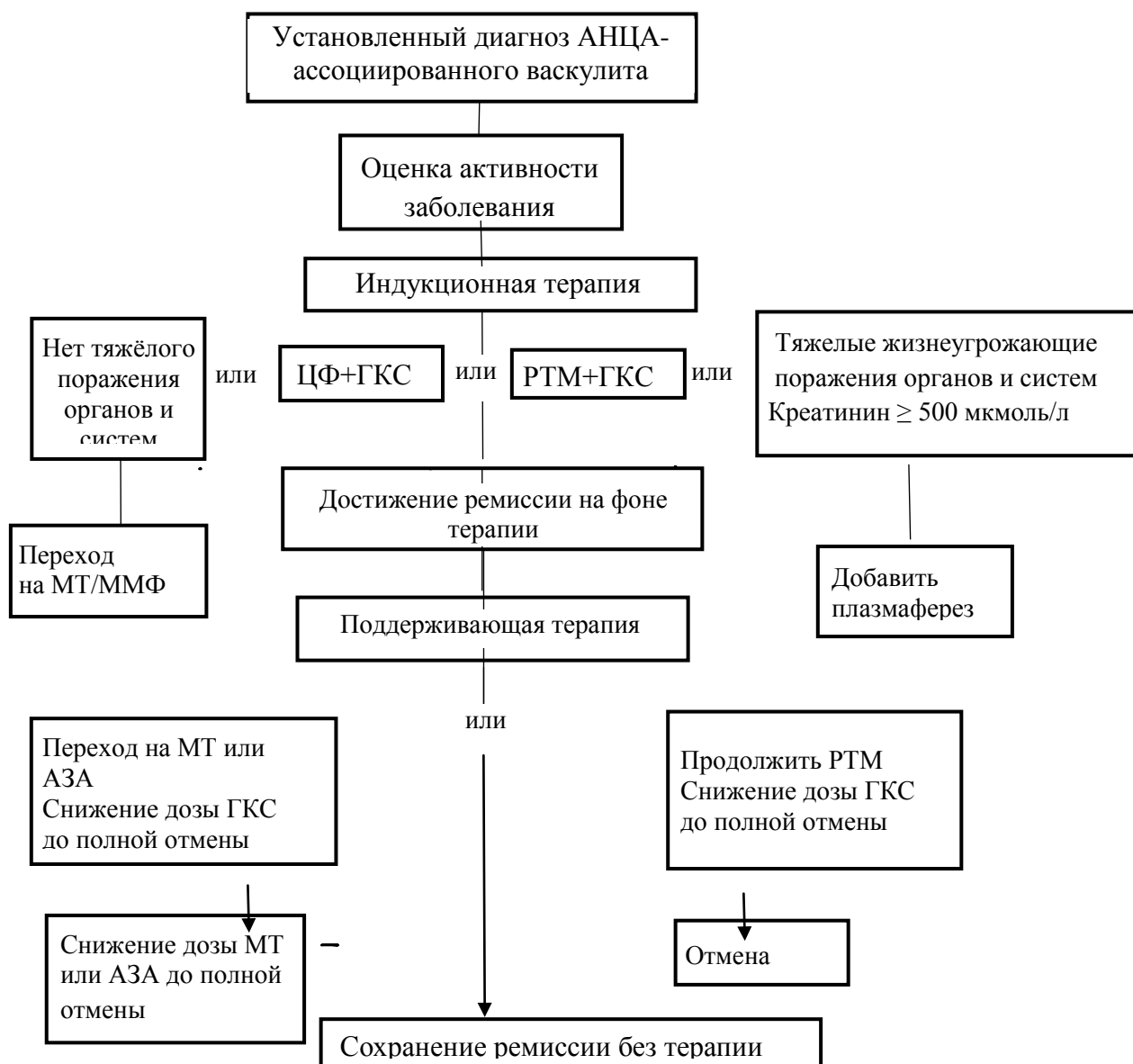
Поддержание ремиссии

- Продолжительность лечения от 2 до 5 лет.
- ГКС внутрь 5-10 мг однократно утром (после еды) + азатиоприн 2 мг/кг/сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки через год. По возможности доза ГКС должна быть максимально снижена или полностью отменена. При необходимости длительного приема ГКС к лечению добавляют препараты кальция, витамин Д, бисфосфонаты для профилактики остеопороза.
- Вместо азатиоприна можно назначить лефлуномид 20-30 мг/сутки, или метотрексат 12,5-15 мг/нед, или микофенолата мофетил 1-2 г/сутки в один или несколько приемов с продолжительностью не менее 6 месяцев.

При продолжительности ремиссии васкулита в течение года на фоне поддерживающей терапии рекомендуется сначала снижать дозу ГКС, а затем снижать или отменять иммуносупрессивную терапию.

Хирургическое лечение

Показано при развитии необратимых изменений тканей (периферическая гангрена), субглоточном стенозе, стенозе бронхов и др. В стадии терминальной почечной недостаточности возможна трансплантация почки.



АЗА — азатиоприн, ММФ - микофенолата мофетил, МТ — метотрексат, РТМ - ритуксимаб, ЦФ — циклофосфамид

Рисунок 4 - Алгоритм ведения пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ К РАЗДЕЛАМ

1. Что не характерно для антифосфолипидного синдрома?

1. Наличие антифосфолипидных антител
2. Привычное невынашивание беременности
3. Тромбоцитоз
4. Артериальные тромбозы
5. Венозные тромбозы

2. Что не относится к лабораторным диагностическим критериям антифосфолипидного синдрома?

1. Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов
2. Антитела к β 2-гликопротеину 1 IgG и/или IgM изотипов
3. Волчаночный антикоагулянт в плазме
4. Удлинение времени свертывания крови в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах (активированное частичное тромбопластиновое время, каолиновый тест, тест с ядом гадюки Рассела)
5. Высокий титр криоглобулинов в сыворотке крови

3. Что не является характерным для системной красной волчанки?

1. Фотосенсибилизация
2. Синдром Рейно
3. Алопеция
4. Остеолиз концевых фаланг
5. Эритематозный дерматит лица

4. Что не является характерным для системной красной волчанки?

1. Пневмонит
2. Люпус-нефрит
3. Хейлит
4. Эозинофильный эндокардит
5. Миокардит

5. Какой из перечисленных гематологических показателей не характерен для системной красной волчанки?

1. Лейкоцитоз
2. Лейкопения
3. Эозинофилия

4. Тромбоцитопения
5. Ускорение СОЭ

6. Лекарственными средствами первого выбора при СКВ являются:

1. НПВС
2. Аминохинолины
3. Глюкокортикостероиды
4. Цитостатики
5. Препараты золота

7. Какой лекарственное средство является наиболее эффективным при лечении волчаночного нефрита?

1. Метотрексат
2. Циклофосфан
3. Азатиоприн
4. Гидроксихлорохин
5. Ритуксимаб

8. Наиболее частым проявлением люпус-кардита является:

1. Инфаркт миокарда
2. Поражение всех клапанов
3. Эндокардит Либмана-Сакса
4. Миокардит
5. Перикардит

9. Какие антитела достоверно указывают на наличие у пациента системной красной волчанки?

1. Антицентромерные антитела
2. Антитела к антигену Jo-1
3. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе 3
4. Антитела к кардиолипину
5. Антитела к двуспиральной ДНК

10. Назовите васкулит, который не является гранулематозным:

1. IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)
2. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
3. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стресс)

4. Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)
5. Гигантоклеточный височный артериит (болезнь Хортона)

11. Назовите васкулит, который является гранулематозным:

1. Облитерирующий тромбоангиит (Винивартера-Бюргера)
2. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс)
3. Микроскопический полиангиит
4. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит
5. IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)

12. При каком системном васкулите поражаются артерии только среднего калибра?

1. Облитерирующий тромбоангиит
2. Узелковый полиартериит
3. IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)
4. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит
5. При всех упомянутых васкулитах поражаются артерии только среднего калибра

13. Для какого васкулита характерно поражение сосудов микроциркуляторного русла?

1. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит
2. Микроскопический полиангиит
3. Гипокомплеменемический уртикарный васкулит
4. IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)
5. При всех упомянутых васкулитах поражаются сосуды микроциркуляторного русла

14. Какой васкулит ассоциирован с инфицированием вирусом гепатита В?

1. Узелковый полиартериит
2. Гигантоклеточный височный артериит (Хортона)
3. IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)
4. Облитерирующий тромбоангиит
5. При всех перечисленных васкулитах

15. При каком системном васкулите в сыворотке крови обнаруживаются антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела?

1. Гигантоклеточный височный артериит Хортона
2. IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)
3. Облитерирующий тромбоангиит
4. Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)
5. Микроскопический полиангиит

16. Для какого системного васкулита характерны антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3?

1. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
2. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит
3. Гигантоклеточный височный артериит (Хортона)
4. IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)
5. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс)

17. Для какого системного васкулита характерны антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе?

1. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит
2. Узелковый полиартериит
3. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
4. Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)
5. Микроскопический полиангиит

18. При каком системном васкулите могут обнаруживаться антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе и к протеиназе-3?

1. Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)
2. IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)
3. Узелковый полиартериит
4. Гигантоклеточный височный артериит (Хортона)
5. Микроскопический полиангиит

19. Для какого васкулита характерно поражение легких?

1. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
2. Микроскопический полиангиит
3. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс)
4. При всех перечисленных васкулитах поражаются легкие
5. При всех перечисленных васкулитах поражение легких встречается очень редко

20. Для какого заболевания наиболее характерно повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови?

1. Реактивного артрита
2. Системного склероза
3. Узелкового периартериита
4. Дерматомиозита
5. Ревматоидного артрита

21. Какие признаки характерны для полимиозита?

1. Отек и индурация кожи
2. Резкая мышечная слабость
3. Катаракта
4. Деформация суставов
5. Остеолиз ногтевых фаланг кистей

1. Дерматомиозита
2. Системного склероза
3. Системной красной волчанки
4. Эссенциального криоглобулинемического васкулита
5. Геморрагического васкулита (пурпура Шенлейна-Геноха)

23. Среди системных проявлений дерматомиозита наблюдаются:

1. Миокардиофиброз
2. Дисфагия
3. Пневмосклероз
4. Гломерулонефрит
5. Все из вышеперечисленного

24. С какими заболеваниями ассоциируется дерматомиозит?

1. Бронхиальная астма
2. Саркоидоз
3. Болезнь Крона

4. Злокачественные новообразования
5. Крапивница

25. *Отличительным симптомом при синдроме Шегрена является:*

1. Сухой кератоконъюнктивит
2. Глаукома
3. Катаракта
4. Астигматизм
5. Атрофия зрительного нерва

26. *Для синдрома Шегрена не характерно:*

1. Выраженная сухость кожи
2. Поражение слюнных желез (снижение слюноотделения)
3. Сухость слизистых оболочек носа, гортани, глотки, бронхов
4. Атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, гипокINETическая дискинезия желчевыводящих путей, панкреатит
5. Все перечисленное характерно

27. *Специфичные маркеры синдрома Шегрена:*

1. Антитела к ядерному антигену Ro (aSS-A/Ro) и La (aSS-B/La)
2. LE-клетки
3. Антитела к двуспиральной ДНК
4. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе
5. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе 3

28. *Что не относится к рентгенологическим признакам ревматоидного артрита?*

1. Остеопороз
2. Остеофиты
3. Сужения суставной щели
4. Узурация суставных поверхностей
5. Анкилозирование суставов

29. *Какое осложнение наиболее характерно для ревматоидного артрита?*

1. Амилоидоз почек
2. Вторичная инфекция
3. Антифосфолипидный синдром

4. Язвенная болезнь желудка
5. Развитие синдрома Рейно

30. III степень активности ревматоидного артрита характеризуется следующими клиническими и лабораторными проявлениями, кроме:

1. СОЭ 62 мм/час
2. Оценка боли по визуальной аналоговой шкале 8 см
3. Утренняя скованность в течение дня
4. СРБ выше нормы в 3 раза
5. Поражение околосуставных тканей

31. Какое лекарственное средство считается «золотым стандартом» для лечения ревматоидного артрита?

1. Гидроксихлорохин
2. Метотрексат
3. Циклофосфан
4. Сульфасалазин
5. Хлорбутин

32. Какой иммунологический показатель наиболее характерен для ревматоидного артрита?

1. Высокий титр РФ
2. Наличие LE-клеток
3. Высокий титр антистрептолизина О
4. Наличие антител к двуспиральной ДНК
5. Высокие титры антинуклеарных антител

33. Какой иммунологический показатель высоко специфичен для ревматоидного артрита?

1. Антинуклеарные антитела
2. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела
3. Антитела к двуспиральной ДНК
4. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
5. Антитела к антигену Scl-70

34. Для какого заболевания характерна деформация пальцев рук по типу «шеи лебедя» и «пуговичной петли»?

1. Ревматоидного артрита

2. Псориатического артрита
3. Системной красной волчанки
4. Остеоартрита
5. Геморрагического васкулита

35. При каком заболевании наиболее часто развивается гипотрофия мышц кистей?

1. Остеоартрите
2. Ревматоидном артрите
3. Системном склерозе
4. Системной красной волчанке
5. Микроскопическом полиангиите

36. Какое лекарственное средство, используемое для лечения ревматоидного артрита, является биологическим?

1. Гидроксихлорохин
2. Азатиоприн
3. Нимесулид
4. Ритуксимаб
5. Метотрексат

37. Какие показатели не определяют степень активности ревматоидного артрита?

1. СРБ
2. СОЭ
3. Продолжительность утренней скованности
4. Степень выраженности боли по визуальной аналоговой шкале
5. Уровень мочевой кислоты

ОТВЕТЫ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. 3	20.4
2. 5	21.2
3. 4	22.1
4. 4	23.5
5. 3	24.4
6. 3	25.1
7. 2	26.5
8. 3	27.1
9. 5	28.2
10.1	29.1
11.2	30.5
12.2	31.2
13.5	32.1
14.1	33.4
15.5	34.1
16.1	35.2
17.5	36.4
18.5	37.5
19.4	

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. 55-летняя женщина обратилась в поликлинику с жалобами на температуру 37,2-37,4°C в течение месяца, припухлость суставов кистей, стоп, ограничение подвижности в них, утреннюю скованность в суставах верхних и нижних конечностей до 14 часов. Отмечает незначительный эффект от приема НПВС.

При объективном осмотре: имеется симметричное поражение лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей (за исключением 1-го пястно-фалангового сустава и 5-го проксимального межфалангового сустава), плюстнофаланговых суставов. Над поверхностью указанных суставов отмечается гиперемия кожи, локальная гипертермия. Активные и пассивные движения в суставах ограничены.

Данные дополнительных обследований. Общий анализ крови: эритроциты - $4,6 \times 10^{12}/л$, Hb - 118 г/л, лейкоциты - $8,0 \times 10^9/л$, СОЭ - 35 мм/ч.

Рентгенография суставов кистей: определяется околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей, единичные узур в области проксимальных межфаланговых суставов.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные обследования необходимо провести для верификации диагноза?
3. С какими заболеваниями следует провести дифференциальный диагноз?
4. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

Задача 2. Пациентка К., 24 года, обратилась в поликлинику с жалобами на небольшое повышение температуры (до 37,5°C), выраженную общую слабость, боли в суставах рук, коленных и голеностопных суставах, увеличение подмышечных лимфоузлов. Считает себя больной около полугода, связывает заболевание с переохлаждением.

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести. На лице отмечается эритема, особенно на щеках и в области спинки носа. Подмышечные лимфатические узлы увеличены (размеры превышают 15

мм в диаметре), плотные, безболезненны. Отмечается отечность мелких суставов кистей, голеностопных и коленных суставов, движения в них ограничены. Число сердечных сокращений - 108 уд/мин. АД - 140/100 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Границы сердца не изменены. При аускультации легких определяется жесткое дыхание, в нижних отделах - ослабленное. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме. Плотный отек в области стоп, голеней.

Данные дополнительных обследований. Общий анализ крови: эритроциты - $2,9 \times 10^{12}/л$, Hb – 90 г/л, лейкоциты - $3,1 \times 10^9/л$, тромбоциты - $105 \times 10^9/л$, СОЭ - 45 мм в час.

Общий анализ мочи: белок - 3,5 г/л, уд. вес 1018, лейкоциты – 8-10 в поле зрения, эритроциты измененные - 22-24 в поле зрения, гиалиновые цилиндры - 2-4 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок - 53 г/л, СРБ - 16 мг/л, мочевины крови - 11,6 ммоль/л, креатинин - 113 мкмоль/л.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные обследования необходимо провести для верификации диагноза?
3. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?
4. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

Задача 3. Первородящая 26 лет поступила в родильный дом при доношенном сроке беременности. Жалобы при поступлении на периодическое мелькание мушек перед глазами, боли в подложечной области. Данная беременность третья, первая и вторая закончились самопроизвольным выкидышем в сроке 17-18 недель гестации. За беременность прибавила 9 кг массы тела.

При объективном осмотре: отеков нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации легких определяется везикулярное дыхание. Границы сердца соответствуют норме. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Число сердечных сокращений 95 в 1 мин.

Артериальное давление 115/65 мм. рт. ст., симметричное на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул в норме. Диурез достаточный.

Данные дополнительных обследований. Общий анализ крови: эритроциты - $4,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты - $7,2 \times 10^9/л$, тромбоциты - $105 \times 10^9/л$. Общий анализ мочи без патологии.

Биохимический анализ крови: общий белок - 70 г/л, билирубин - 2,2 ммоль/л, мочевины - 3,1 ммоль/л, креатинин - 62 мкмоль/л. Реакция Вассермана слабоположительная.

Иммунологическое исследование крови: определяются антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт в высоких титрах.

В приемном покое осмотрена дежурным акушером-гинекологом: беременность 37-38 недель, тазовое предлежание плода.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные методы обследования необходимо провести для верификации диагноза?
3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

Задача 4. Пациентка В. 52 года, поступила в отделение ревматологии с жалобами на выраженную общую слабость, потерю массы тела, отек кожи рук, ощущение покалывания в пальцах рук, бледность и посинение пальцев на холоде, раны на кончиках пальцев, боли в суставах рук и ног. Считает себя больной в течение 3,5 лет. Начиналось заболевание с ощущения покалывания кончиков пальцев рук, побеление пальцев на холоде. Последние несколько месяцев пациентку беспокоит выраженная общая слабость, отек рук и незаживающие раны на кончиках пальцев, повышение температуры тела до $37,2-37,4^{\circ}C$. Направлена в ревматологическое отделение для верификации диагноза.

При объективном осмотре: астеничного телосложения, пониженного питания. Выражение лица амимичное, ротовая щель сужена, с морщинками вокруг. В области кистей плотный отек и индурация кожи, кисть не сжимается в кулак. Симптом «крысиного укуса» на кончиках

пальцев. Тонус мышц понижен. При пальпации мышцы слегка болезненны. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Число сердечных сокращений 95 в 1 мин. АД - 110/70 мм рт. ст. Границы сердца соответствуют норме. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Дыхание в легких везикулярное, в нижних отделах с обеих сторон выслушивается крепитация. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные дополнительных обследований. Общий анализ крови: эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/л$, Hb – 110 г/л, цв. показатель – 0,7, лейкоциты – $9,2 \times 10^9/л$, СОЭ - 51 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачная, реакция кислая, удельный вес 1015, белок – отр., лейкоциты 1-2 в п/зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок – 76 г/л, СРБ – 17,4 мг/л.

Рентгенологическое исследование кистей: участки кальциноза в подкожной клетчатке, преимущественно концевых отделов пальцев рук. Остеолиз ногтевых фаланг пальцев кистей, околоуставной остеопороз.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные обследования необходимо провести для верификации диагноза?
3. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?
4. Назовите диагностические критерии данного заболевания.
5. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

Задача 5. В поликлинику обратилась пациентка Б., 34 лет с жалобами на сильные боли в коленных, голеностопных суставах, в суставах стоп, выраженную резкую слабость и боли в мышцах рук и ног, из-за которых затруднено самообслуживание. В течение месяца отмечает повышенную температуру ($37,5-37,7^{\circ}C$), без ознобов. Считает себя больной в течение полугода, когда появилась общая слабость, стали болеть и припухать суставы верхних и нижних конечностей. Отмечает покраснение и шелушение кожи над суставами кистей. После

консультации ревматолога в поликлинике был выставлен диагноз ревматоидный артрит, назначен преднизолон в дозе 15 мг/сут. Принимала преднизолон около 4 месяцев с постепенным снижением дозировки до полной отмены. Отметила значительное улучшение общего состояния, боли в суставах уменьшились, кожные изменения стали проходить. Весной, после гиперинсоляции, снова появились вышеуказанные жалобы, но более выраженные. Пациентка не смогла встать с кровати, появилась высокая температура ($38,8^{\circ}\text{C}$). Машиной скорой помощи была доставлена в больницу и госпитализирована в отделение ревматологии.

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести. Температура тела $37,7^{\circ}\text{C}$. Пациентка правильного телосложения, умеренного питания. С трудом передвигается, не может держать на весу руки, ноги. Мускулатура развита нормально. Тонус мышц резко снижен. Мышцы плечевого и тазового пояса уплотнены, увеличены в объеме, тестоватой консистенции, при пальпации мышц отмечается выраженная болезненность. Суставы не изменены, движения в суставах ограничены из-за болей. Лимфоузлы не увеличены. На коже грудной клетки в зоне декольте, в области задней поверхности шеи и плеч яркая эритема, слегка шелушащаяся. Эритема и шелушение кожи тыльной поверхности кистей над проксимальными межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами, покраснение и шелушение кожи ладоней. Со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта патологических изменений не выявлено.

Данные дополнительных обследований. Общий анализ крови: эритроциты - $4,6 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин - 139 г/л, лейкоциты - $15,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - 26 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачная, реакция кислая, удельный вес 1015, белок - отр., лейкоциты 2-3 в п/зрения.

Биохимический анализ крови: белок - 81 г/л, АсАТ - 98 МЕ/л, АЛТ - 100 МЕ/л, КФК - 1002 МЕ/л, холестерин - 5,2 ммоль/л, СРБ ++, билирубин общий - 12 мкмоль/л, креатинин - 120 мкмоль/л, мочевины - 4,52 ммоль/л.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные обследования необходимо провести для верификации диагноза?

3. С какими заболеваниями следует провести дифференциальный диагноз?

4. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

Задача 6. Пациентка А., 54 года, обратилась с жалобами на сухость во рту и глазах, увеличение в размерах околоушных слюнных желез.

Несколько лет назад появилось чувство «песка» в глазах. При посещении окулиста был выставлен диагноз: сухой кератоконъюнктивит (нитчатый кератит OU), гиполакримия III ст. Затем началось активное разрушение зубов с формированием пришеечного кариеса, снизилось восприятие вкуса, появились боли в суставах рук. Около 10 месяцев назад стала увеличиваться в размерах сначала левая, затем правая околоушная слюнная железа. В этот период пациентка отмечала повышение температуры до 37,3-37,5°C, стало ухудшаться зрение.

При объективном осмотре: температура тела 37,2°C. Сухость кожных покровов. Околоушные слюнные железы при пальпации увеличены в размерах, по консистенции плотные. Слизистая оболочка полости рта ярко-красного цвета, свободная слюна отсутствует. Язык сухой, без налета, наблюдается атрофия сосочков. Конъюнктивы глаз сухие, гиперемированы. Со стороны дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, органов желудочно-кишечного тракта патологических изменений не выявлено.

Данные дополнительных обследований. Сиалография левой околоушной слюнной железы: наблюдается незначительное расширение околоушного протока, в паренхиме определяются единичные полости.

Сиалометрия - нестимулированная секреция слюны <0,1 мл/мин.

Результаты биопсии малых слюнных желез нижней губы: наблюдается сохранение долькового строения, снижение количества ацинусов. В перидуктальных отделах с переходом на строму определяется лимфогистиоцитарная инфильтрация 125-250 клеток в поле зрения.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.

2. Какие дополнительные обследования необходимо провести для верификации диагноза?

3. С какими заболеваниями следует провести дифференциальный диагноз?

4. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

Задача 7. Пациент В., 29 лет обратился в приемный покой больницы с жалобами на затруднение носового дыхания, носовые кровотечения, кашель с выделением вязкой мокроты с примесью крови, одышку в покое, выраженную общую слабость. Последние 4 года отмечает повышенное артериальное давление, изменение цвета мочи. Несколько месяцев тому назад усилилась слабость, головная боль, в последние дни появилась выше описанные жалобы.

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, сухие, отмечается отечность лица, незначительные отеки нижних конечностей. При аускультации легких определяется жесткое дыхание, в нижних отделах с обеих сторон - мелкопузырчатые влажные хрипы. Число дыханий - 26 в минуту. Границы сердца не расширены. Число сердечных сокращений - 95 в минуту. Тоны ритмичны, приглушены. АД 210/110 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул в норме. Диурез снижен: выпивает 1,5 л, выделяет мочи – 800 мл.

Данные дополнительных обследований. Общий анализ крови: эритроциты - $2,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 96 г/л, лейкоциты - $9,8 \times 10^9/л$, СОЭ - 45 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес 1008, белок - 1,5 г/л, 3-4 лейкоцитов в поле зрения, 12-14 эритроцитов в поле зрения, 2-4 гиалиновых цилиндра в поле зрения.

Биохимический анализ крови: мочевины - 12,8 ммоль/л, креатинин - 126 мкмоль/л, СРБ - 29 мг/л.

Рентгенограмма легких: деформация легочного рисунка, снижение прозрачности легочной ткани в нижних отделах с обеих сторон. В проекции нижних долей обеих легких единичные участки инфильтрации округлой формы до 5 см в диаметре.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.

2. Какие дополнительные обследования необходимо провести пациенту для верификации диагноза?
3. Проведите дифференциальную диагностику заболевания.
4. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

Задача 8. Пациентка Б., 22 года, обратилась в поликлинику к участковому терапевту с жалобами на сильную головную боль, сыпь на подушечках пальцев рук, ладонях, ногтевых ложе, которые появились около недели назад. Отмечает побеление и болезненность пальцев рук и ног, усиливающиеся при их охлаждении, стойкое покраснение в области спинки носа и щек, отечность правой щеки. Около 3-х месяцев наблюдается субфебрильная температура (до $37,2^{\circ}\text{C}$), выраженная слабость и боли в области мышц голеней, локтевых и голеностопных суставах. Связывает заболевание со стрессом (потеря родственника).

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести. На лице определяется эритема в виде «бабочки», преимущественно на щеках. Небольшой отек в области щек, справа несколько больше. На подушечках пальцев рук, ладонях, ногтевых ложе отмечается мелкоточечная геморрагическая сыпь, второй и третий пальцы рук красно-синюшного оттенка. Движения в голеностопных и локтевых суставах ограничены из-за боли, незначительная припухлость пораженных суставов, пальпаторно определяется их болезненность. По визуальной аналоговой шкале выраженность боли - 90 мм. Общая оценка заболевания пациентом - 86 мм, врачом - 74 мм. Число сердечных сокращений - 102 уд/мин. АД - 130/95 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Границы сердца не расширены. Со стороны органов дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта патологических изменений не выявлено.

Данные дополнительных обследований. Общий анализ крови: эритроциты - $2,6 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты - $3,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты - $101 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - 55 мм в час.

Общий анализ мочи: белок - 1,5 г/л, уд. вес 1017, лейкоциты 12-14 в поле зрения, эритроциты измененные - 12-14 в поле зрения, гиалиновые цилиндры - 4-6 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок - 76 г/л, СРБ - 38 мг/л, мочевины крови - 10,5 ммоль/л, креатинин - 134 мкмоль/л. ЦИК - 566 Ед. Д-Димеры - 650 нг/мл, фибриноген А - 5,0 г/л.

Реакция Вассермана резко положительная (4+).

Выявляются антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт в средних титрах.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные обследования необходимо провести для верификации диагноза?
3. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?
4. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

Задача 9. Пациент В., 45 лет, поступил в приемное отделение больницы скорой медицинской помощи с жалобами на выраженные боли в животе, боли в коленных и локтевых суставах, появление красной сыпи на ногах и руках, повышение температуры тела до 38,0°C. Связывает свое заболевание с перенесенной вирусной инфекцией около 3-х недель назад. Перечисленные симптомы развились в течение нескольких суток.

При объективном осмотре: состояние пациента средней тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, отмечается мелкая симметричная геморрагическая сыпь на голених, бедрах, предплечьях, незначительно возвышающаяся над кожей (пальпируемая), не исчезающая при надавливании. Часть высыпаний имеют некроз в центре, покрытый геморрагическими корочками. Симптомы «щипка» и «жгута» отрицательные. Определяется незначительный отек в области коленных и локтевых суставов, пассивные и активные движения в этих суставах резко болезненны. Число сердечных сокращений - 106 уд/мин. АД - 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Границы сердца не расширены. Над легкими прослушивается везикулярное дыхание. Живот при пальпации болезненный в мезогастррии, отмечается усиление боли при пальпации. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Печень и селезенка в размерах не увеличены. Однократно был стул с примесью свежей крови, газы отходят.

Данные дополнительных обследований. Общий анализ крови: эритроциты - $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин - 118 г/л, тромбоциты - $220 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты - $11,0 \times 10^9/\text{л}$, э - 1%, п - 10%, с - 70%, л - 16%, м - 3%, СОЭ - 48 мм/час. Д-Димеры - 660 нг/мл, фибриноген А - 4,9 г/л.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные обследования необходимо провести для верификации диагноза?
3. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?
4. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

Задача 10. Пациентка А., 28 лет. Обратилась к участковому терапевту с жалобами на сильные боли и припухлость, скованность (до 11 часов) в коленных, локтевых и лучезапястных суставах. Отмечает длительную (в течение 1,5 месяца) температуру $37,1^{\circ}\text{C}$ - $37,3^{\circ}\text{C}$. Беспокоит выраженная слабость, с трудом обслуживает себя. Заболевание связывает с перенесенной вирусной инфекцией. Принимала длительно НПВС.

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести. Температура тела $37,2^{\circ}\text{C}$. В области правого лучезапястного сустава 4 подкожных плотных безболезненных узелковых образования размером $0,4 \times 0,3$ см. Определяется умеренная припухлость пораженных суставов, гипертермия кожи при их пальпации. Пассивные и активные движения в коленных, локтевых и лучезапястных суставах ограничены из-за выраженных болей. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыханий - 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Число сердечных сокращений 86 в минуту. АД - 129/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области. Печень и селезенка в размерах не увеличены.

Данные дополнительных обследований. Анализ крови: эритроциты - $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb - 104 г/л, лейкоциты - $10,1 \times 10^9$, тромбоциты - $448 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - 38 мл/час. СРБ - 22 мг/л, фибриноген 4,6 мг/дл, сывороточное железо - 15,2 мг/дл.

Рентгенография коленных суставов: определяется околосуставной остеопороз, сужение суставной щели, единичные узур.

Эзофагогастродуоденоскопия: яркая гиперемия слизистой оболочки антрального отдела желудка с единичными эрозиями.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные обследования необходимо провести для верификации диагноза?
3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Определите тактику ведения пациентов с данной патологией.

ОТВЕТЫ К ЗАДАЧАМ

Ответ к задаче 1

1. *Диагноз:* ревматоидный артрит, серопозитивный/серонегативный (в зависимости от обнаружения РФ в сыворотке крови), 2-я степень активности, стадия II, ФК 1-2.

2. *План дополнительного обследования:* общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение в сыворотке крови ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду, рентгенография суставов стоп.

3. *Дифференциальный диагноз:* остеоартрит, подагра, псевдоподагра.

4. *Лечение:* НПВС в течение короткого времени (до уменьшения болей в суставах): диклофенак 50 мг, по 1 т. 3 раза в день (или диклофенак ретард 100 мг в день), или нимесулид 100 мг, по 1 т. 2 раза в день, или мелоксикам 7,5 мг, по 1 т. 3 раза в день, или эторикоксиб 90 мг 1 раз в сутки. Базисные ЛС: метотрексат 2,5 мг, назначают от 7,5-10 мг до 25-30 мг в неделю. При 2-й степени активности РА обычно назначают 10-12,5 мг в неделю, оценку эффективности назначенной дозы проводят через месяц, при необходимости ее увеличивают. По достижению клинико-лабораторной ремиссии РА дозу метотрексата постепенно снижают, проводя титрование по индивидуальной схеме. Фолиевая кислота 5 мг/неделю в дни, свободные от приема метотрексата. При высокой активности заболевания - преднизолон 7,5-10 мг/сут внутрь в течение 1-1,5 месяцев. Лечение НПВС и ГКС проводить в комбинации с ингибитором протонной помпы омепразолом в дозе 20-40 мг/сут. Возможно введение ГКС в/суставно: кеналог по 1 мл (40 мг), или дипроспан по 1 мл (7 мг).

Ответ к задаче 2

1. *Диагноз:* системная красная волчанка, подострое течение, 3-я степень активности, с поражением кожи (эритема лица по типу «бабочки»), лимфаденопатия, полиартрит, серозит (плеврит?), люпус-нефрит (морфологически неуточненный) с нефротическим синдромом, панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Симптоматическая артериальная гипертензия.

2. *План дополнительного обследования:* общий анализ крови, общий анализ мочи, суточная протеинурия, анализы мочи по Нечипоренко, Зимницкому, проба Реберга. Биохимический анализ крови (АЛТ, АсАТ, КФК, ЛДГ, глюкоза, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, СРБ, калий, натрий). Иммунологические маркёры заболевания: антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, антифосфолипидные антитела. Рентгенография/УЗИ пораженных суставов. Эхокардиография, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости. Биопсия почки для уточнения морфологического варианта нефрита.

3. *Дифференциальный диагноз:* ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), системные васкулиты.

4. *Лечение:* пульс-терапия: метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно в течение 3 дней, циклофосфамид 600–1000 мг в/в капельно однократно. Затем назначают преднизолон внутрь 1 мг/кг/сут (не более 60 мг), циклофосфамид вводят в/в капельно по 600-1000 мг 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Далее назначают цитостатик перорально, дозу преднизолона снижают до 0,15-0,2 мг/кг/сут. Показаны ингибиторы АПФ, мочегонные ЛС.

Ответ к задаче 3

1. *Диагноз:* антифосфолипидный синдром: рецидивирующий синдром потери плода (спонтанные аборт), тромбоцитопения, категория I (положительные антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт). Беременность 37-38 недель, тазовое предлежание плода.

2. *План дополнительного обследования:* определить в динамике (2 раза в течение 12 недель) волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину 1, коагулограмма.

3. *Дифференциальный диагноз:* аутоиммунная тромбоцитопения, гестоз, системные васкулиты, СКВ.

4. *Тактика лечения:* малые дозы аспирина, низкомолекулярный гепарин, глюкокортикостероиды. Вариант родоразрешения определяется совместно с акушером-гинекологом.

Ответ к задаче 4

1. *Диагноз:* системный склероз, 3-я степень активности, хроническое течение с поражением кожи (отек и индурация кожи лица, кистей, дигитальные язвы в области подушечек пальцев кистей), сосудов (синдром Рейно), суставов (полиартралгии), нервной системы (полинейропатия), легких (интерстициальный фиброз?).

2. *План дополнительного обследования:* общий анализ крови, общий анализ мочи, суточная протеинурия, анализы мочи по Нечипоренко, Зимницкому, проба Реберга. Биохимический анализ крови (АЛТ, АсАТ, КФК, ЛДГ, глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, СРБ, калий, натрий). Рентгенограмма стоп, рентгенограмма органов грудной клетки с контрастированием пищевода, КТ органов грудной клетки, доплер-ЭхоКГ, ЭКГ, коагулограмма, ФГДС, исследование ФВД, иммунологическое исследование на антинуклеарные антитела, склеродермические антитела, биопсия кожно-мышечного лоскута, капилляроскопия.

3. *Дифференциальный диагноз:* ревматоидный артрит, СКВ, дерматомиозит/полимиозит, очаговая склеродермия.

4. *Диагностические критерии системного склероза.* «Большие критерии»: проксимальная склеродерма; «малые критерии»: склеродактилия; рубцы, дефекты тканей на подушечках пальцев кистей рук; базальный легочный фиброз с двух сторон.

5. *Лечение.* Иммуносупрессивная терапия: преднизолон внутрь в дозе 15–20 мг/сут; купренил по 250–500 мг через день. Сосудорасширяющие лекарственные средства: антагонисты кальция (нифедипин 10 мг, по 1 т. 3 раза в день; или дилтиазем 60 мг, по 1 т. 2–3 раза в сутки). Дезагреганты (пентоксифиллин - 400 мг 3 раза в сутки).

Ответ к задаче 5

1. *Диагноз:* дерматомиозит, подострое течение, 3-я степень активности с поражением мышц проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, суставов (полиартралгии, ФК II), кожи (эритема Готтрона, V-синдром, синдром «шали», рука «механика»).

2. *План дополнительного обследования:* общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АсАТ, КФК, ЛДГ),

иммунологические исследования (антинуклеарные антитела, миозитспецифические антитела (к антигену Jo-1, Mi-2 и др.), электромиография, мышечная биопсия, рентгенография/КТ органов грудной клетки, исследования для исключения паранеопластического процесса (УЗИ, ФГДС, колоноскопия и др.).

3. *Дифференциальный диагноз:* миастения, наследственные мышечные заболевания, лекарственная миопатия. Необходимо исключить опухолевый характер процесса.

4. *Лечение.* НПВС для уменьшения болевого синдрома. Преднизолон 1 мг/кг/сут, при отсутствии положительной динамики в течение месяца дозу необходимо увеличить до 2 мг/кг/сут. Метотрексат от 25 мг/нед внутрь. Фолиевая кислота 5 мг/неделю в дни, свободные от приема метотрексата. При высокой активности заболевания можно применить пульс-терапию, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин.

Ответ к задаче 6

1. *Диагноз:* болезнь Шегрена, хроническое течение, активность II степени с поражением слюнных желез (двусторонний паротит) с гипофункцией II степени, слизистой оболочки полости рта (стоматит), пришеечный кариес, поражением слезных желез (сухой кератоконъюнктивит, гиполакримия III ст.), суставов (полиартралгии, ФК I).

2. *План дополнительного обследования.* Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, РФ, АНА, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к антигену Ro (aSS-A/Ro) и более специфичные антитела к антигену La (aSS-B/La).

3. *Дифференциальный диагноз:* саркоидоз, паренхиматозный паротит, лимфома.

5. *Тактика лечения.* Глюкокортикоиды и цитостатики (гидроксихлорохин) в малых дозах в течение длительного времени. Интраокулярно искусственная слеза, циклоспорин, ГКС. Полоскание рта, при развитии инфекции - антибактериальные, антисептические и антигрибковые ЛС.

Ответ к задаче 7

Диагноз: гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), подострое течение, развернутая стадия, активность 3 степени с поражением верхних дыхательных путей (ринит), легких (инфильтративное поражение легких, кровохарканье, ДН I), почек (гломерулонефрит, морфологически неуточненный, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, С3а? - уточнение стадии после определения скорости клубочковой фильтрации). Артериальная гипертензия, 3 степень, риск III. Анемия легкой степени.

План дополнительного обследования. Общий анализ крови, общий анализ мочи, проба Реберга. Биохимический анализ крови: мочевины, креатинин, мочевоа кислота, общий белок, белковые фракции, калий, натрий, СРБ, при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин – кальций, фосфор, паратиреодинй гормон. Иммунологические исследования: ревматоидный фактор, АНЦА, циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины. Компьютерная томография легких. Биопсия пораженных тканей верхних дыхательных путей, биопсия почек.

Дифференциальный диагноз: другие системные АНЦА-ассоциированные васкулиты (эозинофильный гранулематозный полиангиит, микроскопический полиангиит), другие системные васкулиты (узелковый полиартериит, геморрагический васкулит, болезнь Гудпасчера), диффузные заболевания соединительной ткани, гранулематозные болезни (саркоидоз, бериллиоз, эозинофильная пневмония, синдром Леффлера, туберкулез, сифилис), злокачественные опухоли.

Тактика лечения. Индукционная терапия: ГКС в комбинации с циклофосфамидом в течение 3-6 месяцев, при развитии быстро прогрессирующего нефрита сочетают с плазмаферезом. При рефрактерном течении дополнительно назначают инфликсимаб (или ритуксимаб). Поддерживающая терапия - ГКС и циклофосфамид (или азатиоприн, метотрексат) в течение 2-5 лет.

Ответ к задаче 8

1. *Диагноз:* системная красная волчанка, острое течение, 3-я степень активности, с поражением кожи (эритема лица по типу «бабочки»), сосудов (синдром Рейно, капилляриты на подушечках пальцев рук, ладонях, ногтевых ложе), суставов (полиартралгии), люпус-нефрит

(морфологически неуточненный), антифосфолипидный синдром, категория I (антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт), панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Симптоматическая артериальная гипертензия.

2. *План дополнительного обследования.* Общий анализ крови, общий анализ мочи, суточная протеинурия, анализы мочи по Нечипоренко, Зимницкому, проба Реберга. Биохимический анализ крови: АЛТ, АсАТ, КФК, ЛДГ, глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, СРБ, калий, натрий. Иммунологические маркёры заболевания: антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину 1) через 12 недель. Рентгенография/УЗИ пораженных суставов. Эхокардиография, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости. Биопсия почки для уточнения морфологического варианта нефрита.

3. *Дифференциальный диагноз:* ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), дерматомиозит, системные васкулиты.

4. *Лечение.* Пульс-терапия: метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно в течение 3 дней, циклофосфамид 600-1000 мг в/в капельно однократно. Затем назначают преднизолон внутрь 1 мг/кг/сут (но не более 60 мг), циклофосфамид вводят в/в капельно по 600-1000 мг 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Далее назначают цитостатик перорально, дозу преднизолона снижают до 0,15-0,2 мг/кг/сут. Рекомендован прием антикоагулянтов, антиагрегантов и вазопротекторов. Показаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочегонные ЛС.

Ответ к задаче 9

Диагноз: IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна-Геноха), острое течение, I атака, активная фаза, активность 3 степени, смешанный вариант (кожный, суставной и абдоминальный синдромы).

План дополнительного обследования. Общий анализ крови, общий анализ мочи, суточная протеинурия, анализы мочи по Нечипоренко, Зимницкому, проба Реберга. Биохимический анализ крови: АЛТ, АсАТ, КФК, ЛДГ, глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, СРБ,

калий, натрий, коагулограмма. Рентгенография/УЗИ пораженных суставов. Эхокардиография, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, колоноскопия.

Дифференциальный диагноз: другие системные васкулиты с поражением мелких сосудов, кишечная непроходимость, перитонит.

Лечение. Глюкокортикоиды (преднизолон) и цитостатики (гидроксихлорохин) в малых дозах в течение длительного времени. Дезагреганты - курантил по 2-4 мг/кг в сутки, пентоксифиллин 100-300 мг в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно. Гепарин в дозировке по 200-300 ЕД/кг массы тела в сутки, разделенные на 4 подкожных введения, отменяют постепенно с понижением разовой дозы. При тяжелом течении назначают плазмаферез.

Ответ к задаче 10

Диагноз: ревматоидный артрит: серопозитивный (при наличии РФ) полиартрит II рентгенологической стадии, III степени активности с системными проявлениями (ревматоидные узелки), функциональная недостаточность II ст. НПВП-гастропатия. Анемия легкой степени.

План дополнительного обследования. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение в сыворотке крови ревматоидного фактора и антител к циклическому цитрулиновому пептиду. Рентгенография/УЗИ пораженных суставов. Эхокардиография, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости.

Дифференциальный диагноз: СКВ, первичный остеоартрит.

Лечение. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 в течение короткого времени (до уменьшения болей в суставах): мелоксикам (или нимесулид, или целекоксиб) в комбинации с ингибитором протонной помпы омепразолом (20-40 мг/сут). Метотрексат 20 мг в неделю (или метотрексат 20 мг в неделю внутримышечно), коррекция дозы метотрексата проводится в зависимости от ответа на лечение, но не ранее, чем через месяц. Фолиевая кислота 5 мг/неделю вне приема метотрексата. Учитывая высокую активность заболевания - преднизолон 10 мг/сут внутрь в течение 1-1,5 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова, Е.Н., Новиков АА, Насонов ЕЛ. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов // Современ. ревматология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 25–36.
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. М., 2008. С. 447–466.
3. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 2004. С. 343–487.
4. Клинические рекомендации, утвержденные АРР в 2013г. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии с дополнениями от 2016 года // Общество Ревматологов Беларуси [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rheumatology.by/vracham/klinicheskie-rekomendacii>. – Дата доступа: 04.01.2018.
5. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения. Приложение к приказу МЗ РБ 10 мая 2012 года, № 522.
6. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология [Текст] / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – М.: Мед. Лит., 2009. – 464 с.
7. Ревматология // Консультант врача. Электронная медицинская библиотека [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416501.html>. – Дата доступа: 04.01.2018.
8. Ревматология. Национальное руководство [Текст] / Ассоц. ревматологов России; под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

9. Ревматология: Клинические рекомендации [Текст] / Ассоц. ревматологов России; под ред. Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
10. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. № 69. – P. 1580–1588.
11. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides / J.C. Jennette [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol 65. – P. 1–11.
12. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome / C.H. Shiboski [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2017. – Vol 69, № 1. – P. 35–45.
13. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort / S.C. Shiboski [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2012. – Vol 64, № 4. – P. 475–487.
14. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis / B.H. Hahn [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2012. – Vol. 64, № 6. – P. 797–808.
15. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 1988. Vol. 31. – P. 315–324.
16. Bohan, A. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) / A. Bohan, J.B. Peter // *N. Engl. J. Med.* – 1975. – Vol. 292, № 7. – P. 344–347.
17. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis / K. Tanimoto [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1995. – Vol 22, № 4. – P. 668–674.
18. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis / E. Ntatsaki [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol 53, № 12. – P. 2306–2309.
19. Color Atlas of Immunology. Gerd Burmester, Antonio Pezzutto., 336 с., 2003.

20. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus / M. Petri [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol 64, № 8. – P. 2677–2686.
21. Erkan, D. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies [Text] / D. Erkan, S.S. Pierangeli. – Springer Science+Business Media New York, 2012. – 314 p.
22. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J.S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol 69. – P. 964–975.
23. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics / G. Bertsias [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, № 2. – P. 195–205.
24. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction / American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines / A.F. Kavanaugh [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 429–433.
25. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults / American college of rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guidelines // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol 42, № 9. – P. 1785–1796.
26. IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology / A.S. Wiik [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol 51, № 2. – P. 291–298.
27. *Les Maladies Systemiques* / M.F. Kahn [et al.]. – Paris: Médecine Sciences Flammarion, 1991. – 1273 p.
28. McGonagle, D. A proposed classification of the immunological diseases / D. McGonagle, M.F. McDermott // *PLoS Med.* – 2006. – Vol 3, № 5. – P. 1242–1248.

29. Miyakis S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. // J. Thromb. Haemost. – 2006. – Vol 4, № 2. – P. 295–306.
30. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors / S. Bucciarelli [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2006. – Vol. 6. – P. 72–75.
31. Myeloperoxidase-antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (MPO-ANCA) and Proteinase 3-ANCA without Immunofluorescent ANCA Found by Routine Clinical Testing / D.A. Rao [et al.] // J. Rheumatol. – 2015. – Vol 42, № 5. – P. 847–852.
32. Outpatient assessment of systemic vasculitis / Nataraja A. [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol 21, № 4. – P. 713–732.
33. Silva de Souza, A.W. Autoantibodies in systemic vasculitis / A.W. Silva de Souza // Front Immunol. – 2015. – Vol 22, № 6. – P. 184.
34. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus / U.D. Bayraktar [et al.] // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 346–352.

Учебное издание

Выхристенко Людмила Ростиславна, **Дикарева** Елена
Александровна, **Сидоренко** Елена Викторовна, и др.

**АУТОИММУННЫЕ РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Пособие

Редактор: Л.Р. Выхристенко
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерная верстка Л.Р. Выхристенко

Подписано в печать . Формат бумаги 1/16.
Бумага типографская №2. Ризография.
Усл. печ. л. . Уч.-изд. л. . Тираж экз. Заказ № .
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский
государственный медицинский университет»
ЛП №02330/453 от 30.12.2013г.
Пр. Фрунзе, 27, 210023, Витебск